МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз
и социально значимые заболевания

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№1_2013

Научно-практический журнал

№1_2013

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции:
МОО «Московское общество фтизиатров»
107014, г. Москва,
ул. Стромынка, д. 10

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогоцкая Л.В.

Зав. редакцией
Дудина А.Г.
Тел. +7 (916) 972 3776

Ответственный за выпуск
Борисов С.Е.

Оригинал-макет и компьютерная верстка –
ООО «Ин Тренд»

Служба рекламы
Тел. +7 (916) 644 3948
E-mail: tubmagazine@gmail.com

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд»
Адрес: 105082, г. Москва,
ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии
ООО «Лига-Принт»
Тираж 3000 экз.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Все права защищены.
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом, без предварительного письменного разрешения издателя.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – **Богородская Е.М.**, *д.м.н., директор ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр ДЗ г. Москвы*

Аксенова В.А. – *д.м.н., профессор, заведующая отделом туберкулёза у детей и подростков НИИ фтизиопульмнологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный специалист фтизиопедиатр Минздрава России*

Борисов С.Е. *(зам. главного редактора) – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы»*

Белевский А.С. – *д.м.н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный пульмонолог ДЗ г. Москвы*

Брюн Е.А. – *д.м.н., профессор, директор ГКУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист нарколог ДЗ г. Москвы, главный нарколог Минздрава России*

Зубань О.Н. – *д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы»*

Литвинов В.И. – *академик РАМН, д.м.н., профессор, научный руководитель ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы»*

Мазус А.И. – *д.м.н., руководитель «Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом», главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗ г. Москвы*

Малышев Н.А. – *д.м.н., профессор, главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист по инфекционным болезням ДЗ г. Москвы*

Плавунов Н. Ф. – *д.м.н., профессор,* первый заместитель руководителя *ДЗ г. Москвы*

Потекаев Н.Н. – *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист дерматовенеролог и косметолог ДЗ г. Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Пучков К.Г. – *д.м.н., профессор, главный врач ГКУЗ «Детский туберкулёзный санаторий №64 ДЗ г. Москвы»*

Севостьянова Т.А. – *кандидат мед.наук, зав. детским консультационно-диагностическим отделением ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра по педиатрии ДЗ г. Москвы*

СельцовскийП.П. – *д.м.н., профессор, зам. директора по научной и организационно-методической работе ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы», зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»*

Слогоцкая Л.В. *(ответственный секретарь) – д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом, ученый секретарь ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗ г. Москвы»*

Научные редакторы:
Борисов С.Е., Пучков К.Г.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

3 Приветствие Департамента здравоохранения города Москвы

4 Памяти Учителя

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

6 Противотуберкулёзная работа в городе Москве: особенности мегаполиса
Е.М. Богородская

14 Современные принципы оказания противотуберкулёзной помощи на примере Белгородской области
Т.И. Малыхина

22 Картографический метод наблюдения за очагами туберкулёзной инфекции в условиях мегаполиса
А. Е. Дитятков, Н. Н. Гусева

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

28 Лабораторная диагностика вызываемых микобактериями заболеваний и изучение лекарственной чувствительности их возбудителей
В.И. Литвинов

37 Чувствительность теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, содержащим белок *ESAT6-CFP10*, у впервые выявленных больных туберкулёзом детей и подростков в городе Москве
Л.В. Слогоцкая, О.Ю. Сенчихина, Е.М. Богородская

45 Комбинированная противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия у больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции
В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, В.А. Кошечкин

ПОДГОТОВКА МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

52 К вопросу совершенствования подготовки фтизиатров
П.П. Сельцовский, А.С. Свистунова, С.А. Скрябин

В ПОМОЩЬ ФТИЗИАТРУ

57 Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом: общие вопросы
Д.А. Иванова

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

66 Оказание психосоциальной помощи больным туберкулёзом
О.Б. Ломакина, Е.В. Мартусова, А.Н. Майстренко

73 Лечение гепатита С: настоящее и будущее
Н.П. Блохина, Н.А. Малышев, Е.А.Нурмухаметова

БЕСЕДА С МЭТРОМ

79 У нас в гостях – профессор М.В. Шилова

КОНФЕРЕНЦИИ

85 Программа московской городской научно-практической конференции с международным участием «Итоги реорганизации противотуберкулёзных учреждений в городе Москве»

89 Конференция «ВИЧ и туберкулёз» на Московской международной неделе вирусологии
Татьяна Мохрякова

95 Информация о Московском обществе фтизиатров (МОФ)

96 Заявление о вступлении в МОФ

Редакционный совет:

Елькин А.В. – *д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»*

Кравченко А.Ф. – *д.м.н., профессор, директор ГБУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)*

Малиев Б.М. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский противотуберкулёзный диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания*

Малыхина Т.И. – *кандидат мед.наук, главный врач ОГКУЗ «Противотуберкулёзный диспансер» г. Белгород*

Морозова Т.И. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулёзный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», главный внештатный фтизиатр Приволжского федерального округа*

Скорняков С.Н. – *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России»*

Шилова М.В. – *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»*

Уважаемые коллеги!

Здравоохранение – это система жизнеобеспечения, один из важнейших институтов безопасности нации. Позиция признания здоровья населения как высшего национального приоритета государства имеет твердую поддержку со стороны Президента России, Государственной Думы, Правительства Москвы.

Московское здравоохранение обладает уникальным кадровым и материально-техническим потенциалом и каждый житель нашего города может своевременно получать высококвалифицированную медицинскую помощь. Правительство Москвы и Департамент здравоохранения особое внимание уделяют вопросам доступности всех видов медицинской помощи для всех слоев населения столицы, полного и эффективного использования ресурсов столичного здравоохранения.

В условиях города Москвы – одного из крупнейших мировых мегаполисов с большими миграционными потоками – большое значение имеют заболевания, отнесенные постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. №715 к социально значимым. В этот список, возглавляемый туберкулёзом, входят гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, инфекции передающиеся преимущественно половым путем, психические расстройства и расстройства поведения, а также злокачественные новообразования, сахарный диабет и болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. Эти заболевания очень часто сопутствуют друг другу, и пациенты требуют мультидисциплинарного клинического подхода, поскольку только при координированном участии врачей различных специальностей можно добиться выздоровления и реабилитации пациента.

Издание нового научно-практического журнала, посвященного проблемам социально значимых заболеваний, представляется актуальным и важным делом. Надеемся, что это издание поможет объединить усилия врачей и научных работников различных специальностей для совершенствования оказания медицинской помощи населению Москвы, профилактике социально значимых заболеваний.

Министр Правительства Москвы,
Руководитель Департамента здравоохранения
города Москвы, доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАМН

Г. Н. Голухов

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ

In memory of Teacher

Первый номер нового научно-практического журнала московских врачей мы посвящаем нашему учителю, преждевременно покинувшему этот мир 29 марта 2013 года. Академик РАМН Михаил Израйлевич Перельман был необычайно яркой личностью, гениальным стратегом и тактиком, истинным Врачом и мудрым Человеком. Как у всех незаурядных личностей, его гениальность проявлялась во всем, чем он занимался.

В первую очередь, Михаил Израйлевич стал известным и почитаемым как выдающийся хирург, блестящий диагност и клиницист. Однако мы имели честь знать его еще и как политика, педагога, организатора здравоохранения, фтизиатра.

Фтизиатрия была хорошо знакома Михаилу Израйлевичу – еще в самом начале московского этапа карьеры, в 1955-1960 годах, он работал доцентом кафедры туберкулёза Центрального института усовершенствования врачей, а в 1982 году возглавил знаменитую кафедру туберкулёза (впоследствии – фтизиопульмонологии) Первого Московского медицинского института. Поэтому, став в 1998 директором НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова (ныне – ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова») и одновременно – главным внештатным специалистом-фтизиатром Минздрава России, М.И. Перельман сразу был признан российскими фтизиатрами не только как формальный, но и как истинный лидер. Прежде чем начать активную деятельность в качестве главного фтизиатра, Михаил Израйлевич, со свойственной ему мудростью и тактом, детально изучил бытующие среди отечественных фтизиатров представления, их профессиональные и человеческие взаимоотношения, принятый образ действия в отношении пациентов, коллег, органов управления здравоохранением и властей. При этом он не пренебрегал ничьим мнением и стремился получить как можно больше информации из самых различных источников.

На втором этапе он приложил усилия для объединения фтизиатрического сообщества, вне зависимости от ведомственной принадлежности и географического расположения. Несмотря на свой, безусловно, высочайший авторитет, М.И. Перельман никогда не навязывал свое мнение в качестве единственно правильного и не настаивал на его немедленном единодушном одобрении. Но любое свое выступление Михаил Израйлевич выстраивал так, что его позицию все мы воспринимали как свою, лично выстраданную. При этом М.И. Перельман создавал условия для самовыражения каждого, справедливо полагая, что пресекать надо только уголовно-наказуемые деяния, а подавление инициативы гораздо чаще приносит вред, чем пользу.

После идеологического объединения российских фтизиатров и возрождения Российского общества фтизиатров, М.И. Перельман направил усилия на обретение надежной постоянной поддержки властных структур. Ярким свидетельством успехов в этом направлении была опубликованная в журнале «Проблемы туберкулёза» (2000, № 3) статья Министра здравоохранения России Ю.Л. Шевченко «Борьба с туберкулёзом в России на пороге XXI века», четко определившая приоритеты противотуберкулёзной работы.

Основываясь на безоговорочной поддержке практически всех российских фтизиатров и в тесном сотрудничестве со специалистами в области управления здравоохранением Минздрава России и ряда субъектов Российской Федерации, под руководством М.И. Перельмана был подготовлен и принят пакет инструктивных документов, определивших содержание и форму противотуберкулёзных мероприятий на долгие годы. И хотя сам Михаил Израйлевич говорил, что любой приказ устаревает уже на следующий день после издания, им была обеспечена нормативная база успешной работы отечественной фтизиатрии на протяжении более 10 лет.

Во многом благодаря М.И. Перельману, консолидировавшему усилия политиков, организаторов здравоохранения, фтизиатров и менеджеров разного уровня и происхождения, в России удалось преодолеть подъем эпидемии туберкулёза. Это стало возможным благодаря вниманию и поддержке противотуберкулёзных мероприятий с 1998-1999 годов со стороны руководства страны, Минздрава и затем Минздравсоцразвития России, Росздрава, органов законодательной и исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Большое значение в снижении уровня заболеваемости туберкулёзом оказало также повышение уровня жизни населения. С 1999 года было обеспечено централизованное финансирование противотуберкулёзных мероприятий в рамках программы, а затем подпрограммы «Туберкулёз» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011 годы)», привлечены средства международных проектов и фондов.

Нам посчастливилось более десяти лет работать под началом академика Михаила Израйлевича Перельмана в качестве его заместителя по научной работе (С.Е. Борисов) и руководителя отдела организации противотуберкулёзной помощи (Е.М. Богородская). Мы горды, что были свидетелями и участниками разработки и реализации многих противотуберкулёзных мероприятий, внедрения новых знаний и умений во фтизиатрической среде страны.

После удачного ответа оппоненту …
(На заседании Круглого стола с международным участием «Подходы к формированию эпидемиологических показателей по туберкулёзу», 10 ноября 2006 г., г. Звенигород, Московская область)

Отличительной чертой Михаила Израйлевича было внимание и интерес ко всем окружающим его людям: он предоставлял возможность каждому раскрыться как личности и как профессионалу. М.И. Перельман считал, что каждое слово имеет смысл, поэтому умел сам выслушать любого и нас учил дать возможность высказаться желающим и сделать правильные выводы. И это притом, что его авторитет был настолько велик, что все его слова воспринимались как окончательное согласованное на самом высшем уровне мнение. М.И. Перельман всегда умел по достоинству оценить коллег и уважал должности, звания, ученые степени, считая, что достигнуть хотя бы внешних проявлений успеха могут только незаурядные личности.

Михаил Израйлевич учил уважительно и ответственно относится не только к содержанию, но к форме научных работ, публикаций, выступлений – вплоть до формата и шрифта слайдов. Он считал, что если человек не способен выразить свою мысль в короткой, ясной, доступной форме, то и достойных внимания мыслей у него, скорее всего, нет. Эти же корни имела его страсть к редакционной работе. К нашему первоначальному удивлению, он не пренебрегал личным редактированием даже обычного письма из двух абзацев в областной противотуберкулёзный диспансер, и оно всегда становилось гораздо яснее и изящнее. Такие, на первый взгляд, мелочи прививали уважение к коллегам и приучили всех к ответственности за свои слова и поступки.

Обладая незаурядными лидерскими качествами, всегда занимая активную жизненную позицию, М.И Перельман во многом изменил всех работавших с ним младших коллег и передал нам свои представления о медицине, профессионализме, корпоративной этике.

Одним из основных принципов медицины, по мнению М.И. Перельмана, является целостный подход к пациенту, необходимость учета всех особенностей его организма и личности. Мы все помним, как его коробило, к примеру, от оборота «новый случай туберкулёза». В начале 2000-х годов практически все в российском здравоохранении были увлечены идеей стандартов и «оптимальных схем лечения», но Михаил Израйлевич уже тогда ясно понимал, что медицина может развиваться только за счет персонализации и индивидуализации лечения, воздействия в целом на человеческий организм и на личность пациента. Теперь это стало общепринятым мнением, и в этом велика роль нашего учителя.

И в выступлениях, и в личных беседах М.И. Перельман часто обсуждал перспективы развития противотуберкулёзных учреждений в Российской Федерации и всегда подчеркивал, что эти учреждения неизбежно станут фильтрами для всей так называемой «социальной патологии». Это потребует сотрудничества фтизиатров с инфекционистами, психиатрами, наркологами, без совместных усилий которых будет невозможно ни излечить, не реабилитировать наших пациентов в медицинском и социальном отношении.

Мы надеемся, что наш журнал позволит поддержать идею о едином подходе к больному человеку, основанному на дружеском сотрудничестве врачей самых разных специальностей, на обмене мнениями и учете всех возможных путей борьбы за здоровье человека.

Е.М. Богородская,
С.Е. Борисов

УДК 616.24-002.05-084:614.2

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ РАБОТА В ГОРОДЕ МОСКВЕ: ОСОБЕННОСТИ МЕГАПОЛИСА

Е.М. Богородская
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»

Tuberculosis control in Moscow: The megalopolis special features

E.M. Bogorodskaya

В статье представлено описание противотуберкулёзной системы в столице, сформированной в результате реорганизации противотуберкулёзных учреждений Департамента здравоохранения города Москвы (далее – ДЗМ). Сделан акцент на особенности крупного мегаполиса после присоединения новых территорий, что явилось отправной точкой в организации усовершенствованной, не имеющей аналогов системы. Она эффективно комбинирует элементы традиционных городских и сельских моделей противотуберкулёзной помощи с разработкой оригинальных направлений, позволяющих централизовать значительную долю служб и повысить качество медицинской помощи детскому населению, лицам с иммунодефицитом, социальным группам риска. Детально описана деятельность крупнейшего противотуберкулёзного учреждения Российской Федерации – ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом ДЗМ», играющего ведущую роль в оказании противотуберкулёзной помощи в столице и обладающего высоким научным, лечебным и организационным потенциалом. Центр располагает 1424 койками круглосуточного стационара и 148 койками дневного стационара; мощность амбулаторного приема – 5 536 посещений в день.

Ключевые слова: *туберкулёз, мегаполис, мониторинг, организация медицинской помощи, выявление, диагностика, лечение, профилактика, противотуберкулёзные учреждения, сочетание туберкулёза и ВИЧ-инфекции, группы риска, мигранты.*

The article describes the anti-tuberculosis system in Moscow, formed as a result of the reorganization of tuberculosis institutions of the Moscow Governmental Health Department. Emphasis is placed on the features of a large metropolis after the new territories inclusion, these were the starting point for the organization of an advanced, unparalleled system. It effectively combines elements of traditional urban and rural models of TB care with the development of the original directions, allowing to centralize significant proportion of services and to improve the quality of care for children's population, individuals with immunodeficiency, social risk groups. The activity of the largest anti-tuberculosis institution of the Russian Federation is provided by the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. It plays a leading role in TB care in the capital and has an excellent scientific, therapeutic and organizational capacities which is described in details. The Center has got 1,424 hospital beds and 148 beds in the Department of Day Care, it is able to receive 5,536 outpatient visits a day.

Key words: *tuberculosis, megalopolis, monitoring, medical care, case detection, diagnostic, treatment, prevention, tuberculosis control facilities, HIV/tuberculosis co-infection, risk groups, migrants.*

Город Москва относится к субъектам Российской Федерации, имеющим наиболее низкие в стране значения основных статистических показателей по туберкулёзу: смертности, заболеваемости и распространенности [5–9]. Это является результатом постоянной политической и финансовой поддержки противотуберкулёзной работы со стороны московских властей. В результате оказалась возможной реализация многолетней стройной системы мер защиты населения от туберкулёза, своевременного выявления заболевания, наличия высококвалифицированного медицинского персонала, достаточного количества коек в туберкулёзных стационарах и санаториях, полноценного лекарственного обеспечения, высокого уровня материальной и моральной мотивации сотрудников противотуберкулёзных учреждений [4, 6, 7].

Общая численность постоянного населения Москвы составляет 11 826 000 чел. и является максимальной среди других субъектов Российской Федерации. При этом по площади город Москва является одним из самых небольших субъектов Российской Федерации. С 1 июля 2012 года, после присоединения к городу территорий Новой Москвы, площадь столицы увеличилась почти в 2,4 раза и составляет 255 тыс. га. Плотность населения в районах мегаполиса сильно различается. В пределах МКАД она составляет около 10 588 чел./км^2 и является наиболее высокой в Российской Федерации и одной из

Таблица 1. Вклад города Москвы в популяцию больных туберкулёзом в Центральном ФедеральномОкруге и Российской Федерации (2012 год)

Регион	г.Москва	г. Санкт-Петербург		ЦФО		РФ	
Показатель	абс.	абс.	В сравнении с данными по г.Москве (%)	абс.	Доля г. Москвы (%)	абс	Доля г. Москвы (%)
Население (тыс.)	11826,7	4953,2	41,9	38537,6	30,8	143056,4	8,3
Число впервые выявленных больных туберкулёзом	4 776	2258	47,3	18436	25,9	97542	4,9
Число лиц, умерших от туберкулёза	391	364	93,1	2741	14,3	17966	2,2
Число больных туберкулёзом, состоящих на учете	6 432	4288	66,7	35348	18,2	226069	2,8

самых высоких в мире. На 148 тыс. га Новой Москвы зарегистрировано около 233 тысяч жителей и плотность населения там – около 160 чел./км^2 – приближается к характерной для сельской местности.

Столица нашей Родины отличается от других субъектов Российской Федерации тем, что множество людей ежедневно прибывает в нее на работу, учебу, для проведения культурных, спортивных мероприятий и отдыха, для получения высококвалифицированной медицинской помощи и проч. Помимо иногородних жителей Российской Федерации, в город ежедневно приезжают тысячи мигрантов из ближнего и дальнего зарубежья, с целью перемены места жительства и устройства на работу, причем часть – без официального разрешения. При этом наряду со здоровым населением, в город едут и больные туберкулёзом. Часть из них получает лечение в двух федеральных профильных научно-исследовательских институтах. Другая часть не знает о своей болезни и их выявляют только при обращении за медицинской помощью, в том числе при госпитализации в стационар по скорой медицинской помощи или в связи с иными заболеваниями и травмами. Еще одним из факторов, поддерживающих относительно напряженную эпидемическую ситуацию по туберкулёзу в мегаполисе, является наличие значительного (в абсолютных цифрах) числа лиц БОМЖ, которые находят пристанище на вокзалах, рынках, свалках, коллекторах и др.

Таким образом, для города Москвы характерны максимальные для субъектов Российской Федерации маятниковая миграция и постоянный приток населения. Известно, что чем выше плотность населения и чем сильнее миграционные процессы, тем большее значение для инициации или поддержания эпидемического процесса имеет «завозной» туберкулёз [6, 7]. В 2012 году среди впервые выявленных больных туберкулёзом на территории города 42,1% составили лица, не являющиеся постоянными жителями столицы, в т. ч. 18,4% – иногородние жители Российской Федерации, 16,4% – мигранты, 7,3% – лица БОМЖ, 4% – контингенты ФСИН.

С учетом высокой плотности населения, каждый больной туберкулёзом приобретает в эпидемическом процессе большое значение, а их абсолютное число в мегаполисе является максимальным в Центральном Федеральном округе (ЦФО) при минимальных относительных показателях [8, 9].

Население Москвы в 2012 г. составляло 8,3% от населения России и 30,8 % от населения ЦФО. В том же году доля впервые выявленных больных туберкулёзом на территории Москвы составила только 4,9% (с учетом мигрирующего населения) от всех впервые выявленных больных туберкулёзом на территории России и 25,9% – от впервые выявленных на территории ЦФО, доля больных, умерших от туберкулёза – соответственно 2,2 % и 14,3%, а доля всех состоящих на учете больных туберкулёзом – 2,8% и 18,2% (табл. 1).

Основные эпидемиологические показатели по туберкулёзу в г. Москве существенно ниже, чем в среднем по России и ЦФО [5, 8, 9]: смертность – соответственно в 3,6 и 2,1 раза, заболеваемость – в 1,7 и 1,2 раза, распространенность – в 2,9 и 1,7 раза (табл. 2).

Согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 19.07. 2012 года № 720 «О реорганизации Государственных казенных учреждений здравоохранения города Москвы…» противотуберкулёзные учреждения были подвергнуты реорганизации с целью упрочения единства управления всеми компонентами профилактики, выявления, диагностики, лечения и реабилитации. К МНПЦ борьбы с туберкулёзом (далее – Центр) были присоединены 16 противотуберкулёзных диспансеров города Москвы и Туберкулёзная больница № 7.

До присоединения к Центру диспансеры находились в подчинении 10 Дирекций по здравоохранению административных округов города Москвы и единое управление противотуберкулёзной системой было затруднено. В результате койки в круглосуточных стационарах и туберкулёзных санаториях работали недостаточно эффективно, имелась разобщенность действий по маршрутизации больных. Головное учреждение, обеспечивающее наиболее современные методы диагностики и лечения имело малое число коек (всего 270 взрослых и 120 реабилитационных детских). Отсутствовал собственный коечный фонд

Таблица 2. Основные эпидемиологические показатели по туберкулёзу (2012 г.)

Показатели на 100 тыс.нас.	г. Москва	г. СПб	ЦФО	РФ
Смертность (территориальная)	3,4	7,3	7,1	12,4
сравнение величины показателя с данными по г. Москве		214,7%	208,8%	364,7%
Заболеваемость (территориальная)	40,4	45,6	47,8	68,1
сравнение величины показателя с данными по г. Москве		112,9%	118,3%	168,6%
Заболеваемость (постоянное население)*	21,9	30.6	35.4	56.0
сравнение величины показателя с данными по г. Москве		139,7%	161,6%	255,7%
Заболеваемость детей (территориальная, 0-14 лет)	25,8	19,3	18,5	16,6
сравнение величины показателя с данными по г. Москве		74,8%	71,7%	64,3%
Заболеваемость детей (постоянное население, 0-14 лет)	15,1	17,6	14,2	15,4
сравнение величины показателя с данными по г. Москве		116,6%	94,0%	102,0%
Распространенность	54,4	86,6	91,7	157,7
сравнение величины показателя с данными по г. Москве		159,2%	168,6%	289,9%

** Включая выявленные посмертно случаи заболевания среди постоянных жителей*

для лечения больных туберкулёзом детей в возрасте от 4 до 14 лет включительно. При этом противотуберкулёзные учреждения, финансируемые за счет бюджета города Москвы, в отличие от других субъектов Российской Федерации, принимали и принимают большой поток больных туберкулёзом, нуждающихся в оказании скорой медицинской помощи и экстренной госпитализации [4, 5, 6].

В настоящее время, после завершения реорганизации, Центр стал учреждением здравоохранения города Москвы, выполняющим общегородские функции: диагностику, лечение, диспансерное наблюдение, работу в очагах туберкулёзной инфекции, координацию выявления больных на территории города Москвы, мониторинг и анализ статистических данных, организационно-методическую работу, проводит дифференциальную диагностику туберкулёза, научные исследования и клинические испытания.

Центр обслуживает 11 826,7 тыс. человек (все население г. Москвы) и фактически обеспечивает санитарно-эпидемиологическую безопасность населения по туберкулёзу в столице. В его составе имеется две клиники и 11 филиалов, расположенных по 24 адресам, в том числе семь туберкулёзных кабинетов на присоединенных к Москве территориях (рис. 1). Центр располагает 1424 койками круглосуточного стационара и 148 койками дневного стационара; мощность амбулаторного приема – 5 536 посещений в день. В общей сложности в Центре 2711 сотрудников. Один является академиком РАМН, один – академиком РАЕН, 31 – докторами наук, 17 – профессорами, четверо – доцентами, 101 – кандидатами наук, один – Заслуженным деятелем науки РФ, 11 сотрудников Центра удостоены звания «Заслуженный врач Российской Федерации», один – «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации», один – «Заслуженный врач Республики Узбекистан», 19 – «Отличника здравоохранения Российской Федерации», трое являются Лауреатами премии Правительства Российской Федерации, трое – Лауреатами Премии Правительства города Москвы.

Объединение диспансеров и больницы позволило создать многопрофильное противотуберкулёзное учреждение, сконцентрировать усилия лучших фтизиатров для реализации всех компонентов противотуберкулёзной работы: профилактики, выявления, диагностики и лечения больных.

Многопрофильное учреждение обеспечивает качественное лечение легочного и внелегочного туберкулёза. В составе Центра работают отделения для больных туберкулёзом легких (840 коек), включая туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (155 коек), хирургические (125 торакальных коек и 50 коек отделения общей хирургии), урологические (100 коек, из которых 20 нефрологических), офтальмологическое (45 коек), педиатрические (24 койки для детей до трех лет и 120 реабилитационных коек для детей от 7 до 17 лет), акушерское (45 коек), гинекологическое (40 коек), инфекционное (30 коек) отделения, а также 28 реанимационных коек различной профилизации (включая 6 для детей раннего возраста).

Амбулаторную помощь населению г. Москвы в филиалах Центра оказывают 32 диспансерных фтизиатрических отделения для взрослых и 11 для детей, функционируют семь пульмонологических кабинетов, девять оториноларингологических, 13 стоматологических, три офтальмологических, три кабинета внелегочного туберкулёза, наркологический, неврологический, кардиологический кабинеты. На все население Москвы работает городской клинико-диагностический центр, включающий отделения для взрослых (легочного и внелегочного туберкулёза) и для детей и подростков. Мощность амбулаторного приема в целом составляет 5 536 посещений в день.

Большая часть медицинских служб (аптека, микробиологическая лаборатория, молекулярно-генетическая лаборатория, консультации узких специалистов в клинико-диагностическом центре, эндоскопические исследования, детальное функциональное обследование, компьютерная томография и др.) цен-

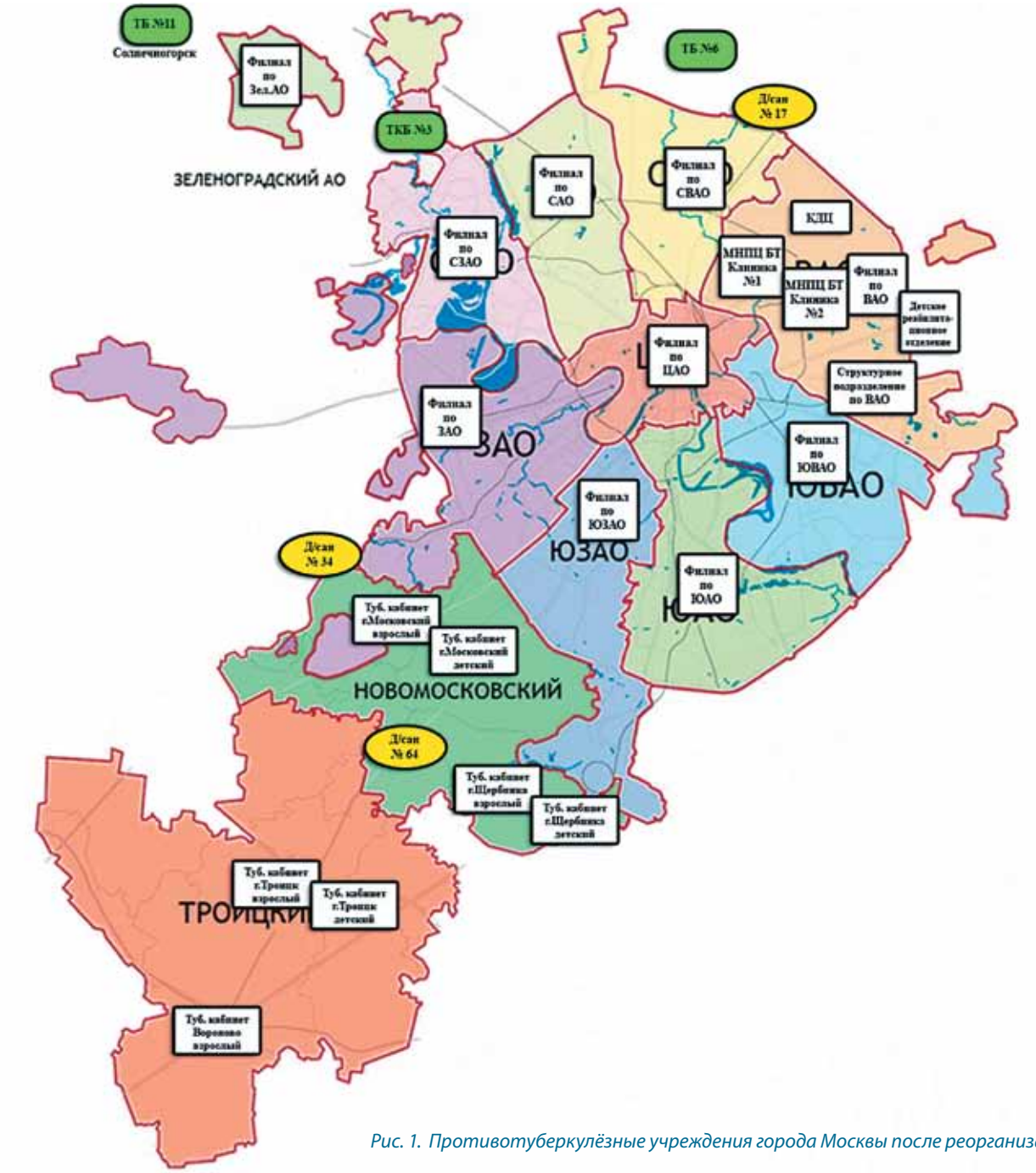


Рис. 1. Противотуберкулёзные учреждения города Москвы после реорганизации.

трализованы. Это позволяет экономить материальные и человеческие ресурсы, обеспечивает полноценную эксплуатацию оборудования, контролировать качество исследований.

На базе Центра работают четыре кафедры фтизиатрии: Российской медицинской академии последипломного образования (заведующий – доктор медицинских наук, профессор П.П. Сельцовский), Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (заведующий – доктор медицинских наук, профессор В.А. Стаханов), Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (заведующий – доктор медицинских наук, профессор В.Ю. Мишин), Российского университета дружбы народов (заведующий – доктор медицинских наук, профессор В.А. Кошечкин), а также курс туберкулёза Государственной классической академии им. Маймонида (зав. курсом – доктор медицинских наук, профессор А.Е. Дитятков), что обеспечивает непрерывную подготовку специалистов и привлекает во фтизиатрию молодых врачей.

В настоящее время в городе Москве имеется восемь противотуберкулёзных учреждений. Помимо Центра, койки круглосуточного стационара имеют три туберкулёзных больницы, которые профилированы по направлениям деятельности.

Туберкулёзная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина (главный врач – кандидат медицинских наук

А.Л. Собкин) располагает 805 круглосуточными койками и осуществляет лечение туберкулёза и сопутствующей патологии (гериатрия, психиатрия, эндокринология, гастроэнтерология, ВИЧ-инфекция, торакальная хирургия и др.), а также осуществляет прием больных из соматических стационаров г. Москвы для уточнения диагноза.

Туберкулёзная больница № 6 (главный врач – доктор медицинских наук, професоср А.Я. Самохин) на 505 круглосуточных койках осуществляет лечение и диагностику у больных туберкулёзом костей и суставов, лимфатических узлов и мягких тканей, больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции, больных хроническими формами туберкулёза.

Туберкулёзная больница № 11 (главный врач – кандидат медицинских наук – Л.П. Алексеева) оказывает помощь мигрантам, иностранцам, лицам БОМЖ, осуществляет лечение жителей г. Москвы, больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и страдающих другими инфекциями. В ее составе 620 круглосуточных коек. На базе больниц № 6 и № 11 организованы отделения длительного наблюдения для больных без определенного места жительства с хроническими формами туберкулёза.

В городе работает туберкулёзный санаторий для взрослых (800 коек) и три туберкулёзных санатория для детей (415 коек). Имеются туберкулёзные койки в двух психиатрических больницах.

Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулёза основана в первую очередь на обнаружении возбудителя заболевания. В г. Москве широко применяют ускоренные методы диагностики бактериовыделения и устойчивости возбудителя туберкулёза к лекарствам. Это позволяет назначать больным индивидуализированные схемы лечения, что увеличивает эффективность химиотерапии и сокращает сроки пребывания в стационаре. В Центре разработана технология комплексной микробиологической (на автоматизированных системах BACTEC) и молекулярно-биологической экспресс-диагностики и определения лекарственной чувствительности возбудителей туберкулёза к препаратам I и II ряда. Методики позволяют получить результат в сроки от 1 дня до одного месяца (обычно – от 2 до 3 месяцев). Широко применяются ускоренные молекулярно-биологические методы определения лекарственной устойчивости к новым препаратам.

В 2012 году в централизованной лаборатории проведено 11671 исследование на жидких средах и 104899 исследований – классическим методом (на плотных средах). Для определения лекарственной устойчивости микобактерии туберкулёза проведено 6804 исследования на жидких средах и 28454 – на плотных. С помощью молекулярно-биологической экспресс диагностики на тест-системах «ТБ-БИОЧИП» и «ТБ-БИОЧИП-2» проведено 8606 исследований чувствительности возбудителя туберкулёза к лекарственным препаратам и отдельно к рифампицину – еще 686 исследований.

Разработанный в Центре инновационный метод диагностики туберкулёзной инфекции у детей и взрослых с помощью кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулёзным рекомбинантным применяется в пилотных округах города Москвы с 2011 года. В 2013 году продолжено внедрение пробы при массовых обследованиях детей на туберкулёз, а также в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза во всех возрастных группах. За участие в разработке кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным сотрудники Центра – академик РАМН В.И. Литвинов и доктор медицинских наук Л.В. Слогоцкая – удостоены Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2011 год. Применение данной пробы позволило выявить малые формы туберкулёза у детей, которые ранее наблюдались в группах повышенного риска и зачастую выявлялись уже на поздних стадиях заболевания. Это позволило в относительно короткий промежуток времени оздоровить детское население. В результате показатель заболеваемости детей за восемь месяцев 2013 года по сравнению с предыдущим периодом снизился в 2,6 раза.

При относительно благоприятной эпидемической ситуации по туберкулёзу в городе Москве все большее значение приобретает своевременное выявление туберкулёза и предупреждение заболевания в группах риска. Среди них особое место занимают лица с нарушениями иммунитета, в том числе на фоне различного лечения (при применении генно-инженерных биологических препаратов, цитостатиков, кортикостероидов). Под руководством доктора медицинских наук, профессора С.Е. Борисова в Центре проводится диагностика, лечение и мониторинг туберкулёзной инфекции у этих больных с использованием новых методов иммунологической диагностики [1].

Сохраняет ведущие позиции лучевая диагностика туберкулёза, возможности которой значительной расширились после оснащения противотуберкулёзной службы столицы девятью компьютерными томографами высокого разрешения, УЗИ-аппаратами экспертного класса.

В Центре разрабатываются и применяются методы интенсивной химиотерапии у больных туберкулёзом, которые позволяют добиться прекращения бактериовыделения уже через 1,5-2 месяца. При этом больной перестает быть эпидемически опасным для окружающих. При стандартной терапии сроки прекращения бактериовыделения составляют от 3 до 5 месяцев. В клиниках Центра проводится разработка новых режимов лечения с применением самых современных лекарств, что сокращает время нахождения пациента в стационаре. Благодаря применению самых современных методов лечения в города Москве в 2012 году значительно – на 125 чел. – сократилось число больных туберкулёзом с множественной устойчивостью возбудителя к лекарственным препаратам.

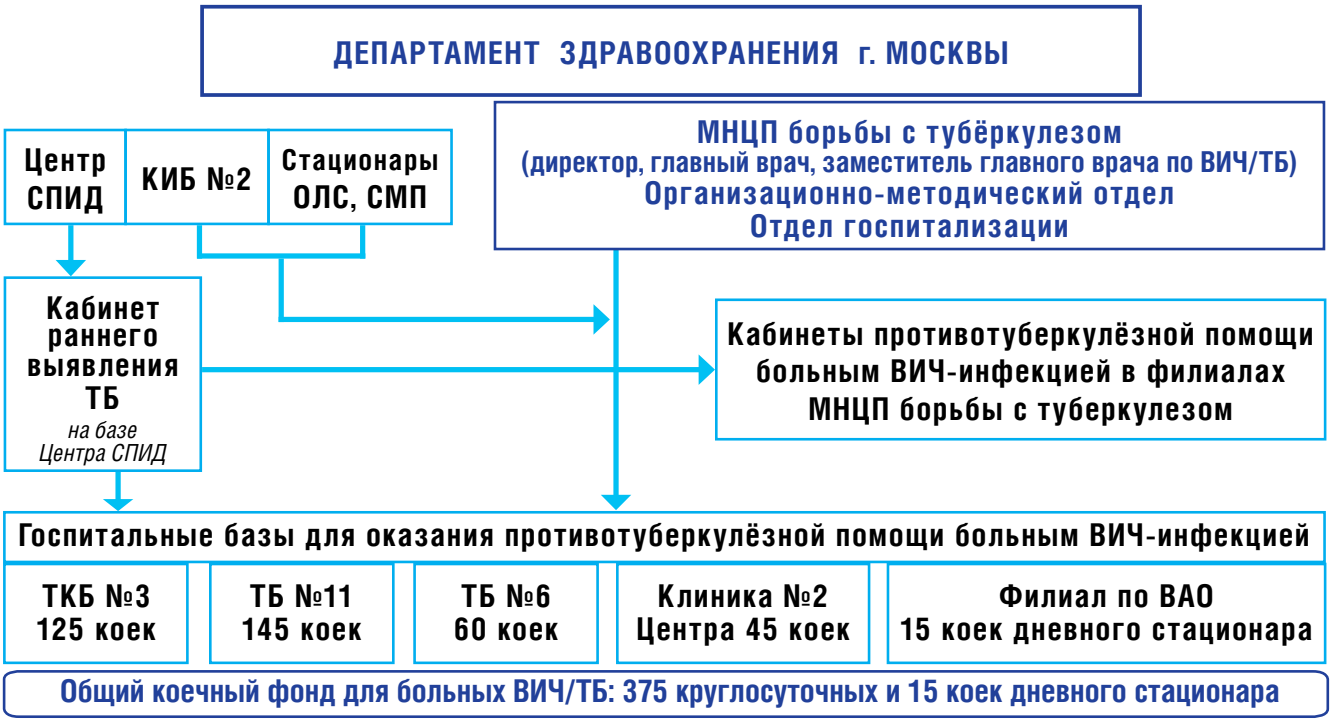


Рис. 2. Структура противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией в городе Москве.

Проводится системная работа по изучению побочных реакций и осложнений на прием препаратов, что позволяет прогнозировать их развитие и преодолевать на ранних стадиях. Разработана методика, позволяющая рассчитать вероятность развития побочных реакций у пациента с любым набором факторов риска, что позволяет в 72% случаев предсказывать развитие таких реакций и дает возможность применить своевременные меры по их купированию [3].

Активное применение в противотуберкулёзных учреждениях города современных хирургических методов позволяет более радикально избавлять пациентов от туберкулёза. Возможности торакальной хирургии позволяют с высокой эффективностью и минимальной частотой легко купируемых осложнений проводить оперативное лечение туберкулёза легких и плевры.

Для уточнения диагноза заболеваний легких, плевры, перикарда и средостения применяется весь спектр видеоскопических методик (видеоперикардиоскопия, торакоскопия, медиастиноскопия). При оперативных вмешательствах широко используют синтетические материалы для пластики дефектов грудной стенки, современные гемостатические материалы при обширных травматических операциях на легких. По показаниям применяют торакомиопластические методики, позволяющие предотвратить отдаленные специфические осложнения в плевральной полости.

Для уточнения диагноза, лечения и малых оперативных вмешательств незаменимы бронхологические методы, которые проводят в Центре под видеоконтролем. При бронхоскопии проводят забор диагностического материала методами браш- и катетр-биопсии, игловой и щипцовой биопсии. Применяется методика клапанной бронхоблокации, ускоряющая закрытие каверн в легких. С помощью лазера рассекаются стенозы бронхов.

Значительное место занимает хирургическое лечение туберкулёза внелегочных локализаций. Применяются самые современные методики оперативного лечения больных, включая восстановление мочевыводящих путей фрагментами тканей желудочно-кишечного тракта и эндоскопическую лазерную коррекцию посттуберкулёзных рубцовых сужений мочевыводящих путей. При туберкулёзе кишечника проводят множественную пластику желудочно-кишечного тракта. При посттуберкулёзной глаукоме применяют нанотехнологичные операции с рассасывающимися биологическими дренирующими материалами.

В общей сложности, в 2012 году в противотуберкулёзных учреждениях города Москвы оперативные вмешательства проведены у 2479 больных, в том числе в Центре – у 1548 (62,4%), в Туберкулёзной клинической больнице № 3 – у 366, в Туберкулёзной больнице № 6 – у 426, в Туберкулёзной больнице № 11 – у 139 больных.

В Центре используют уникальные методики выхаживания больных туберкулёзом детей в специализированном реанимационном отделении (6 коек).

После объединения противотуберкулёзных учреждений появилась возможность сократить в городе 716 неэффективно работающих коек и привести оставшиеся к санитарным

нормативам. Для этого первоначально были организованы постоянно действующие еженедельные двухчасовых медицинские советы по туберкулёзу, с рассмотрением всех выявленных проблем, анализом работы туберкулёзных коек по профилям, обсуждением планируемых управленческих решений.

Несмотря на сокращение коек, после капитального ремонта был открыт Филиал Детское отделение на 120 реабилитационных коек. Филиал принимает детей и подростков для лечения в фазе продолжения при распространенных формах туберкулёза, для проведения курса лечения при малых формах туберкулёза (в т. ч. при сопутствующей бронхо-легочной патологии), для проведения курса превентивной химиотерапии, противорецидивных курсов, реабилитационных мероприятий, для изоляции детей из групп риска по развитию туберкулёза из очагов инфекций (в т. ч. при сопутствующей патологии, требующей дополнительного обследования и лечения), для обследования и лечения при сомнительной активности туберкулёзного процесса, а также для обследования при положительных результатах кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным.

Для эффективного использования коечного фонда туберкулёзных стационаров и централизованного контроля за госпитализацией больных туберкулёзом и пациентов с подозрением на туберкулёз, Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 20.02.2013 года № 131 «О порядке госпитализации в круглосуточные стационары противотуберкулёзных учреждений Департамента здравоохранения города Москвы» создан отдел госпитализации. В настоящее время отдел предоставляет оперативную информацию о числе свободных мест в стационарах, готовит отчеты о госпитализации больных туберкулёзом иностранных граждан и жителей других территорий страны, выполняет оперативную работу для стационаров и диспансерных отделений, в том числе связанную с работой в очагах туберкулёзной инфекции.

В связи с тем, что значительную долю среди впервые зарегистрированных в г. Москве больных туберкулёзом составляют лица, не являющиеся постоянными жителями города [4, 5, 6], активизирована работа с такими социальными группами риска, как мигранты и бездомные [2]. В начале 2013 года вышел Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.01.2013 года № 35 «Об организации проведения медицинского обследования иностранных граждан и лиц без гражданства для получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации», который фактически централизовал обследование на туберкулёз, ВИЧ-инфекцию, сифилис, наркоманию и др. в специализированных медицинских учреждениях города Москвы. Благодаря контролю выдачи врачебных свидетельств о состоянии здоровья и сертификата об отсутствии ВИЧ-инфекции улучшилась работа по выявлению туберкулёза среди мигрантов.

Сотрудники Центра оптимизируют маршрутизацию больных туберкулёзом лиц БОМЖ с обязательным флюорографическим обследованием непосредственно после санитарной обработки на территории Дезинфекционных станций № 6 и № 2, с организацией работы выездного туберкулёзного кабинета.

За последние восемь лет в г. Москве доля больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции в структуре впервые выявленных больных туберкулёзом увеличилась в 5,7 раза и в 2012 году составила 16,4%. Это обусловлено уменьшением абсолютного числа впервые выявленных больных туберкулёзом и постепенным замещением этих пациентов лицами с выраженным иммунодефицитом. При дальнейшем улучшении эпидемической ситуации по туберкулёзу, уменьшении показателей смертности от туберкулёза и распространенности заболевания, среди больных туберкулёзом в городе будет нарастать доля пациентов с ВИЧ-инфекцией. Это обусловлено тем, что большая часть населения, проживающего в городе Москве, была инфицирована микобактериями туберкулёза в период подъема показателя заболеваемости в 90-е годы XX столетия и, хотя и менее интенсивно, продолжает инфицироваться и сейчас, благодаря развивающейся миграции. Если бы население не было инфицировано микобактериями туберкулёза, то увеличения доли больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулёз не происходило бы. Например, в США доля больных ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулёзом составляет 8%, в Израиле – 6% [http://www.who.int/tb/data/]. Но в этих странах проблема туберкулёза, как массового заболевания, решена, и значительная часть населения не инфицирована микобактериями. Поэтому лица с ВИЧ-инфекцией заболевают туберкулёзом относительно редко, так как они не были ранее инфицированы микобактериями туберкулёза, а вероятность экзогенной инфекции в таких условиях невелика.

Понимая важность проблемы и необходимость разработки программных мероприятий по снижению показателя заболеваемости туберкулёзом лиц с ВИЧ-инфекцией, в Центре проводят комплексные противотуберкулёзные мероприятия для указанной группы пациентов: организованы специализированные кабинеты, создано диспансерное отделение для больных сочетанной инфекцией, выделены 15 коек дневного стационара (рис. 2). На базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы организуется кабинет раннего выявления туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. В Клинике № 2 Центра и трех туберкулёзных больницах города имеется 375 коек круглосуточного пребывания для больных сочетанной инфекцией туберкулёз/ВИЧ. Отрабатывается маршрутизация пациентов. Ведется работа по подготовке протоколов лечения больных сочетанной инфекцией.

Для создания надежной системы постоянного контроля качества медицинской помощи проведена реструктуризация Центральной врачебной контрольной комиссии, в которой выделены подкомиссии по разным разделам работы. Комиссию возглавляет доктор медицинских наук, профессор С.Е. Борисов, подкомиссию по детству – доктор медицинских наук, профессор К.Г. Пучков, по внелегочному туберкулёзу – доктор медицинских наук, профессор О.Н. Зубань, по торакальной хирургии – кандидат медицинских наук А.А. Воробьев.

В целом, организация противотуберкулёзной помощи населению города Москвы развивается в соответствии с основными положениями Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера» 2007-2012 годы (подпрограмма «Туберкулёз») и Национального проекта «Здоровье». Наряду с федеральными, реализуются региональные программы противотуберкулёзных мероприятий. В настоящее время завершается модернизация противотуберкулёзной службы в рамках «Программы модернизации здравоохранения города Москвы на 2011-2012 гг.», Государственной программы города Москвы на среднесрочный период (2012-2016 гг.) «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)», подпрограммы 2 «Специализированная медицинская помощь». С 1998 г. реализуется подпрограмма «Целевая диспансеризация населения по раннему выявлению туберкулёза». В рамках «Программы модернизации здравоохранения города Москвы на 2011-2012 гг.» в 2012 году закуплено 226 единиц медицинского оборудования, в том числе девять компьютерных томографов, цифровые флюорографы, биохимические и гематологические анализаторы, ультразвуковые аппараты экспертного класса, современное оборудование для инфекционного контроля и др.

Основным направлением противотуберкулёзной работы в городе Москве в 2013 г. является профилактика туберкулёза. Наиболее важными мероприятиями остаются:

- индивидуальная работа с группами риска, особенно с лицами с нарушением иммунитета;
- санитарная и специфическая профилактика туберкулёза, в том числе повышение качества работы в очагах туберкулёзной инфекции;
- своевременное качественное выявление больных туберкулёзом;
- индивидуальная работа с больным туберкулёзом на всех этапах с их маршрутизацией;
- максимально полное отслеживание контактировавших с больными туберкулёзом лиц, наблюдение за ними и регулярное их обследование в динамике;
- эффективное использование коечного фонда круглосуточных стационаров, туберкулёзных санаториев и дневных стационаров, медицинского оборудования и квалифицированных кадров;
- мониторинг всех противотуберкулёзных мероприятий.

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулёз и болезни легких.- 2011.- № 6.- С. 42-50.

2. Веретенцева Н.А., Рыбка Л.Н., Сафонова С.Г. и др. Возможности повышения качества выявления туберкулёза в медицинских организациях города Москвы // Архивъ внутр. медицины.- 2013.- № 2 (10).- С. 15-21.

3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом // Туберкулёз и болезни легких.- 2012.- № 12.- С. 15-22.

4. Кочеткова Е.Я., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. Оценка качества организации своевременного выявления больных туберкулёзом органов дыхания по критериям эффективности в городе Москве // Российский мед. журнал.- 2012.- № 3.- С. 3-6.

5. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Туберкулёз в городе Москве (2011 г.) Аналитический обзор. – М.: МНПЦБТ.- 2012.- 249 с.

6. Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Горбунов А.В. Анализ особенностей эпидемиологической ситуации по туберкулёзу и системы защиты населения от туберкулёза в г. Москве // Туберкулёз и болезни легких.- 2011.- № 6.- С. 10-16.

7. Сон И.М., Литвинов В.И., Стародубов В.И., Сельцовский П.П. Эпидемиология туберкулёза (по материалам анализа ситуации в городе Москве за 1960-2001 годы). М.: МНПЦБТ. – 2003. – 286 с.

8. Стерликов С.А., Сон И.М., Богородская Е.М. и др. Отраслевые показатели противотуберкулёзной работы в 2010-2011 гг. Анализ основных показателей и принятие управленческих решений. – М., 2012.- 81 с.

9. Туберкулёз в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулёзу, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

Сведения об авторе

***Богородская Елена Михайловна** – директор Государственного казенного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, дом 10

Тел. (499) 268-00-05. Факс (499) 785-20-82

e-mail: mnpcbdir2012@yandex.ru

УДК 616.24-002.05-084:614.2

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ПОМОЩИ НА ПРИМЕРЕ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.И. Малыхина
ОГКУЗ «Противотуберкулёзный диспансер», г. Белгород

The present–day principles of tuberculosis control in Belgorod region (Russia)

T.B. Malychina

Представлен комплекс противотуберкулёзных мероприятий, реализованный в Белгородской области на базе взаимодействия властных структур, органов управления здравоохранением различных уровней, фтизиатрической службы, лечебно-профилактических учреждений общей лечебной сети, Центра Госсанэпиднадзора, ФСИН, УВД, Миграционной службы, регионального отделения Общества Красного Креста, средств массовой информации, общественности. Разработана нормативно-правовая база по туберкулёзу (областной закон, постановление правительства, программы, приказы), укреплена материально-техническая база, внедрена единая региональная система эпидемиологического мониторинга туберкулёза, персональная база учета флюорографических осмотров населения и проч. В диагностику и лечение больных туберкулёзом вовлечены учреждения первичной медико-санитарной помощи. Особое внимание уделяется противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулёза.

Эффективность программы подтверждается улучшением основных эпидемиологических показателей за период с 2001 по 2012 год: снижением заболеваемости с 75,2 до 39,1, распространенности – с 166,1 до 52,2, смертности от туберкулёза – с 9,4 до 1,8 на 100 тысяч населения.

Ключевые слова: *туберкулёз, областная программа противотуберкулёзных мероприятий, мониторинг, организация медицинской помощи, выявление, диагностика, лечение, профилактика, противотуберкулёзные учреждения.*

The programme of tuberculosis control, implemented in Belgorod region (Russia), is based on cooperation between local authorities, public health administration, TB- and primary medical care facilities, Regional State Center of sanitary and epidemiological supervision, penitentiary medicine, Regional Department of Ministry of internal affairs, regional Department of Federal migration service, regional Red Cross department, mass media and community. The required legal base was worked up (regional low, regional government regulation, programmes, orders), the integrated regional TB monitoring system and personal data-base for screening by fluorography examination and so on. Primary care medical facilities are involved in TB diagnostic and treatment, especially in nidus of infection. The effectiveness of the programme confirmed by improving of the basic epidemiological indicators in 2001-2012 (all – per 100 thousands of population): the incidence decrease from 75,2 to 39,1, the prevalence – from 166,1 to 52,2, the death rate – from c 9,4 to 1,8.

Key words: *tuberculosis, regional tuberculosis control programme, monitoring, medical care, case detection, diagnostic, treatment, prevention, tuberculosis control facilities.*

Экономическая и социальная нестабильность в обществе в конце XX и начале XXI столетия привели в Российской Федерации в целом и в Белгородской области в частности, к существенному ухудшению эпидемической ситуации по туберкулёзу, которая сохраняется напряженной и в настоящее время.

Туберкулёз – одна из проблем не только здравоохранения, но и общества в целом, наносящая значительный социальный и материальный ущерб государству. В связи с этим повышение эффективности противотуберкулёзных мероприятий и улучшение эпидемической ситуации по туберкулёзу в регионе является одной из первоочередных задач здравоохранения Белгородской области.

Реформирование и модернизация здравоохранения, направленные на улучшение ресурсного обеспечения медицинских учреждений и внедрение экономических рычагов управления, не смогли обойти стороной и фтизиатрическую службу. Перед фтизиатрической службой области встала задача определения приоритетов и перспектив дальнейшего развития и совершенствования мероприятий по противодействию распространению туберкулёза.

В области была разработана нормативно-правовая база по туберкулёзу (областной закон, постановление правительства, программы, приказы) обеспечивающая проведения всего комплекса противотуберкулёзных мероприятий на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Рис. 1. ОГКУЗ «Противотуберкулёзный диспансер», г. Белгород

В организации борьбы с туберкулёзом была определена роль и ответственность властных структур, органов управления здравоохранением различных уровней. Налажено межведомственное взаимодействие между фтизиатрической службой, лечебно-профилактическими учреждениями общей лечебной сети, Центром Госсанэпиднадзора, Федеральной службой исполнения наказаний, Управлением внутренних дел, Миграционной службой, Региональным отделением Общества Красного Креста, средствами массовой информации, общественностью.

Начиная с 2000 года, в регионе особое внимание уделяли укреплению материально-технической базы: был проведен капитальный ремонт и реконструкция областных противотуберкулёзных диспансеров, открыты два центра оздоровления детей и подростков, бактериологическая лаборатория, хирургический корпус с дифференциально-диагностическим отделением, отделением для лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и поликлиникой при областном противотуберкулёзном диспансере (рис. 1).

В стационарах проведена дифференциация потоков больных туберкулёзом, обеспечивающая соблюдение принципов инфекционного контроля.

Противотуберкулёзные кабинеты приведены к санитарным нормативам. При клинико-диагностических лабораториях ЦРБ и крупных лечебных учреждениях организованы центры микроскопии мокроты.

В рамках реализации программ по борьбе с туберкулёзом приобретено современное диагностическое и лечебное оборудование: автоматизированная система для детекции микобактерий туберкулёза, оборудование для молекулярно-генетической диагностики, биохимические анализаторы, спиральный компьютерный томограф, ультразвуковое и рентгенологическое оборудование, что позволило значительно повысить качество диагностики и лечения больных туберкулёзом.

Укреплена хирургическая служба. В настоящее время на базе головного учреждения возможны все виды торакальной помощи, включая высокотехнологичную медицинскую помощь (клапанная бронхоблокация, трансторакальная биопсия плевры и легкого, трансбронхиальная биопсия легкого и внутригрудных лимфатических узлов, лечебно-диагностическая видеоторакоскопия, видеоассистированные торакотомии, диагностическая медиастиноскопия и др.)

Главными принципами в борьбе с туберкулёзом в области были и остаются профилактика, раннее выявление, своевременная диагностика, организация лечения и противоэпидемические мероприятия в очагах туберкулёзной инфекции.

Поэтому, наряду с укреплением материально-технической базы, большое внимание уделялось внедрению единой системы эпидемиологического мониторинга туберкулёза,

Рис. 2. Модель регионального варианта мониторинга туберкулёза

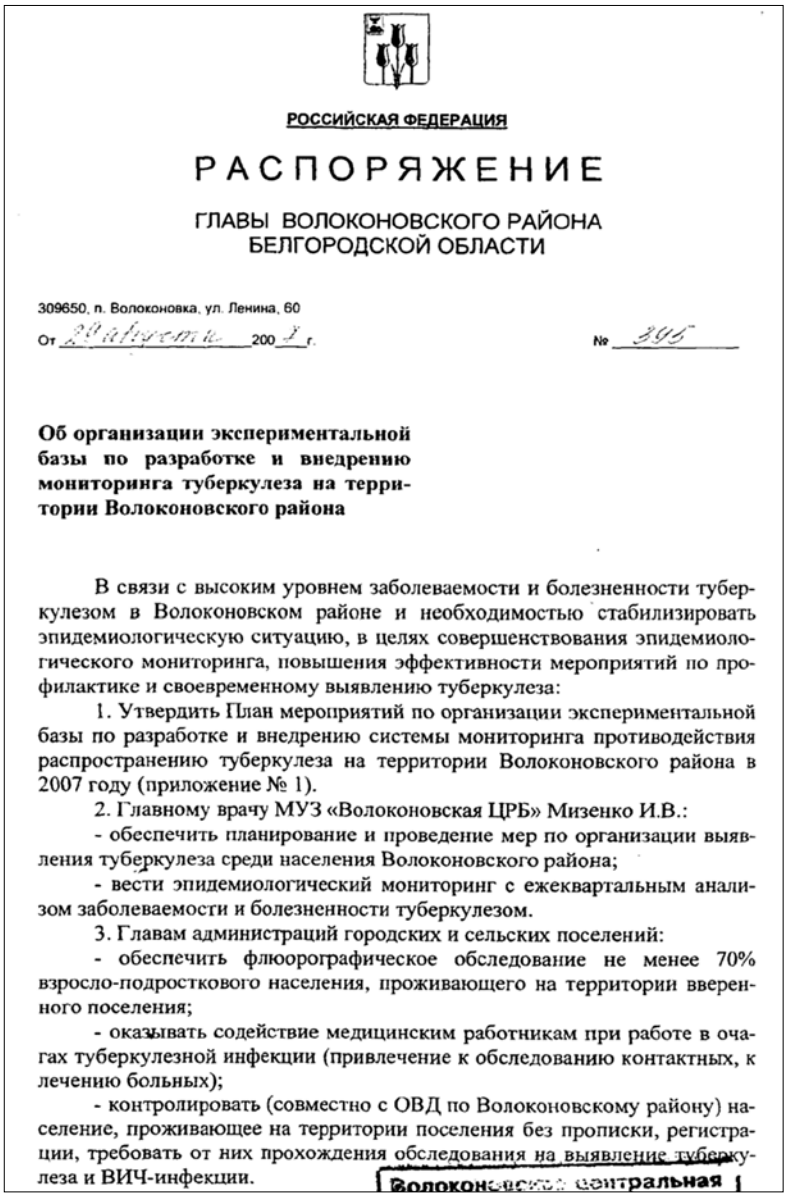
как основного инструмента успешной реализации стратегии борьбы с туберкулёзом в Белгородской области.

В 2004 году в областном противотуберкулёзном диспансере был создан кабинет мониторинга, организовано программно-техническое обеспечение всех противотуберкулёзных учреждений. На уровне центральных районных больниц выстроена информационная система, содержащая персонифицированную информацию о больном туберкулёзом. Эти базы интегрируются в областном диспансере и обеспечивают возможность проведения анализа и управления противотуберкулёзными мероприятиями. Сформированная региональная система мониторинга туберкулёза дала возможность получать достоверный статистический материал для оценки эпидемической ситуации по туберкулёзу и проводить оперативный контроль, как в каждом из территориальных образований, так и по области в целом. И главное – своевременно принимать управленческие решения.

При её реализации была получена практическая административная поддержка всех структур власти, начиная от Губернатора области, глав городских округов, глав муниципальных образований до глав сельских поселений, которые своими постановлениями, распоряжениями, приказами утвердили конкретные планы противотуберкулёзных мероприятий, с указанием ответственных лиц за реализацию системы мониторинга туберкулёза в каждом территориальном образовании с ежемесячной оценкой их эффективности.

В качестве примера, на рис. 3 приведено распоряжение главы муниципального образования Волоконовского района.

Одним из основных направлений программных мероприятий по борьбе с туберкулёзом в Белгородской области стало



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

ГЛАВЫ ВОЛОКОНОВСКОГО РАЙОНА
БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

309650, п. Волоконовка, ул. Ленина, 60

От 20 августа 2001 г. № 295

Об организации экспериментальной базы по разработке и внедрению мониторинга туберкулеза на территории Волоконовского района

В связи с высоким уровнем заболеваемости и болезненности туберкулезом в Волоконовском районе и необходимостью стабилизировать эпидемиологическую ситуацию, в целях совершенствования эпидемиологического мониторинга, повышения эффективности мероприятий по профилактике и своевременному выявлению туберкулеза:

1. Утвердить План мероприятий по организации экспериментальной базы по разработке и внедрению системы мониторинга противодействия распространению туберкулеза на территории Волоконовского района в 2007 году (приложение № 1).

2. Главному врачу МУЗ «Волоконовская ЦРБ» Мизенко И.В.:

- обеспечить планирование и проведение мер по организации выявления туберкулеза среди населения Волоконовского района;
- вести эпидемиологический мониторинг с ежеквартальным анализом заболеваемости и болезненности туберкулезом.

3. Главам администраций городских и сельских поселений:

- обеспечить флюорографическое обследование не менее 70% взросло-подросткового населения, проживающего на территории вверенного поселения;
- оказывать содействие медицинским работникам при работе в очагах туберкулезной инфекции (привлечение к обследованию контактных, к лечению больных);
- контролировать (совместно с ОВД по Волоконовскому району) население, проживающее на территории поселения без прописки, регистрации, требовать от них прохождения обследования на выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Волоконовская центральная

Рис.3. Распоряжение главы муниципального образования Волоконовского района.

дальнейшее развитие профилактической направленности медицинской помощи. При этом следует отметить, что эффективность проводимых в области противотуберкулёзных мероприятий напрямую зависит от организации деятельности первичного звена здравоохранения по выявлению больных туберкулёзом. В этих целях была разработана и внедрена организационная модель мониторинга выявления больных туберкулёзом (рис. 4).

Фтизиатрической службой совместно с общей лечебной сетью были отработаны технологии организации персонифицированного планирования и учета профилактических осмотров населения, начиная с конкретного участка, и заканчивая лечебным учреждением в целом, выполнения врачами первичного звена клинического минимума обследования на туберкулёз.

Разработанные унифицированные формы планирования, учета, отчетности и оценки результатов проверочных осмотров населения на туберкулёз позволили получать сравнительную оценку эффективности работы различных ЛПУ. В целях повышения экономической мотивации медицинских работников были разработаны критерии эффективности противотуберкулёзных мероприятий, выполнение которых позволяло руководителям учреждений проводить дополнительные денежные выплаты.

Внедрение организационной модели мониторинга по разделу «Выявление больных туберкулёзом», совместная работа и постоянная методическая помощь специалистам первичного звена здравоохранения повысили результативность профилактических осмотров населения на туберкулёз.

Охват проверочными осмотрами населения на туберкулёз с 2001 г. по 2012 г. увеличился на 13,7% (с 66,2% до 75,3%), а число больных туберкулёзом органов дыхания, выявленных активно при таких осмотрах – на 13,4% (с 62,8% до 71,2%). При этом выявление больных по результатам флюорографии увеличилась на 13,2%, а по прямой микроскопии мокроты – в 5 раз (рис. 5).

Организация персонифицированного планирования проверочных осмотров, активное привлечение к осмотру лиц из групп риска посредством подворных обходы повлияли на своевременность выявления случаев туберкулёза, в результате чего уменьшилось количество запущенных форм Показатель заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулёзом с 2001 г. по 2012 г. снизился в 12 раз, с 2,4 до 0,2 на 100 тысяч населения (рис. 6).

Среди впервые выявленных больных туберкулёзом уменьшилось число умерших от туберкулёза на 74,2% (с 3,5% до 0,9%), а число умерших, неизвестных диспансеру – на 80,0% (с 1,5% до 0,3%).

В целях дальнейшего развития и улучшения качества флюорографического обследования населения области в 2011 году начато внедрение полицевого учета флюорографических осмотров населения на базе модуля «Флюорокартотека» программного комплекса «ТМ: Здоровье», используемого в медицинских организациях Белгородской области. На сегодняшний день в девяти районах программа работает в реальном режиме. Сетевую версию планируется завершить в 2014 году.

Одним из важнейших принципов организации фтизиатрической помощи населению является соблюдение единства и преемственности на всех этапах лечения. Амбулаторное

Рис. 4. Модель мониторинга выявления туберкулёза

Рис. 5. Число выявленных случаев туберкулёза на 1000 обследованных методами флюорографии и микроскопии в Белгородской области (2001 – 2012 гг.)

лечение больных туберкулёзом проводится в противотуберкулёзных учреждениях и в лечебно-профилактических учреждениях общей лечебной сети (ФАП, сельских врачебных амбулаториях, центрах врачей общей практики). Специфика контингентов больных туберкулёзом (асоциальный образ жизни, низкие доходы) обусловила создание при областном противотуберкулёзном диспансере мобильной формы оказания медицинской помощи (бригада по доставке препаратов на дом)

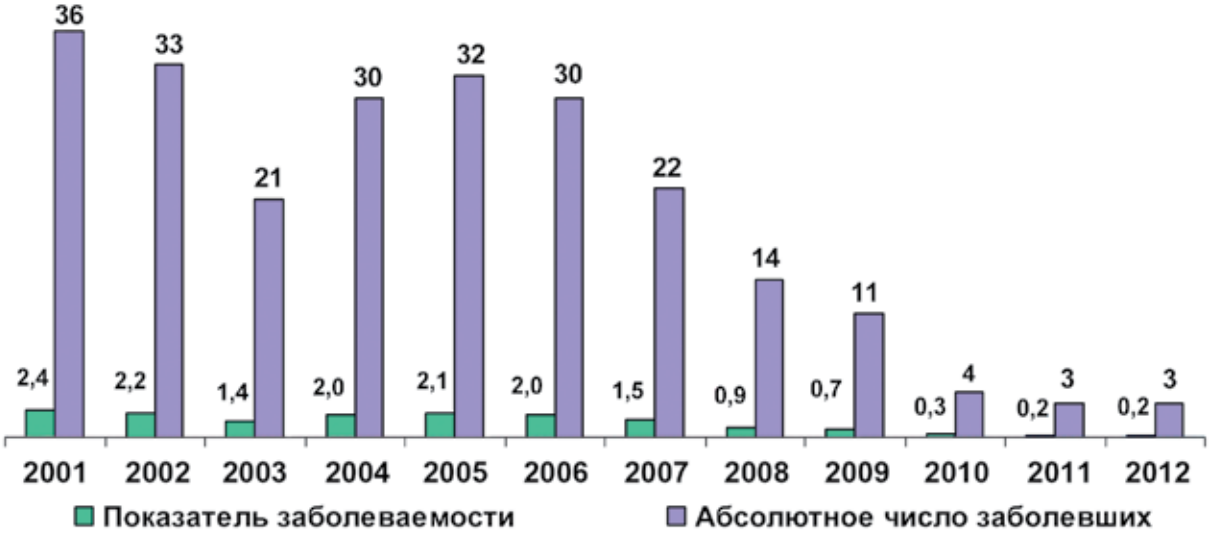


Рис. 6. Заболеваемость фиброзно-кавернозным туберкулёзом в Белгородской области, 2001 – 2012 гг. (на 100 тысяч постоянного населения и абс. число)

Рис.7. Модель мониторинга диагностики и лечения туберкулёза

в целях обеспечения контролируемого приема препаратов и предотвращения досрочного прекращения лечения.

С учетом факторов, обусловливающих различия между городом и селом, в области использованы особые организационные формы и методы работы со специалистами общей лечебной сети. Для этих целей была создана организационная модель мониторинга по разделу «Диагностика и лечение больных туберкулёзом» (рис.7).

Рис. 8. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза в Белгородской области (в процентах, по форме № 7-ТБ, 2003-2012 гг.)

Основным принципом организации лечения явилось непосредственное наблюдение за приемом больными противотуберкулёзных препаратов и повышение приверженности к лечению.

Для профилактики прерывания лечения был разработан комплекс мотивационных мер, включающий:

- выбор пациентом места лечения;
- социальную поддержку за счет средств областного бюджета;
- обучение в «школе туберкулёза» с участием психолога;
- консультации нарколога, при необходимости и с согласия больного – проведение бесплатного кодирования;
- взаимодействие с администрацией муниципальных образований, главами сельских поселений, представителями церкви, органов охраны правопорядка и др.

В области создана система лекарственного обеспечения с организацией единого склада препаратов первого и второго ряда на базе аптеки областного противотуберкулёзного диспансера.

С 2008 года обеспечение препаратами I и II ряда составляло 100% от расчетной потребности. Все вопросы, связанные с назначением режимов лечения рассматриваются на ЦВКК. Имеющаяся материально-техническая база лаборатории позволяет в короткие сроки определять чувствительность микобактерий туберкулёза и назначать адекватные схемы химиотерапии.

Комплексный подход к использованию современных организационных технологий химиотерапии позволил добиться в 80,0% случаев общего успеха лечения среди впервые выявленных больных туберкулёзом легких в общей когорте и 90,0% – в когорте больных туберкулёзом при сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя.

Доля досрочного прекращения от лечения среди всех групп пациентов (впервые выявленные, рецидивы, другие) составила 3,0%.

Вместе с тем, на результаты лечения влияет рост больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза. В последние годы в области стабильно высокой остается доля больных, выделяющих микобактерии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (рис. 8).

В 2012 году микобактерии туберкулёза с МЛУ выявлены у 17,2% впервые выявленных больных (2011 г. – 18,6%), а среди контингентов больных туберкулёзом доля больных с МЛУ возбудителя составила 55,3% (2011 г. – 55,8%). Лечение таких больных требует больших усилий, так как длится от 18 до 36 месяцев и только постоянная систематическая работа с пациентом фтизиатра, психолога и социального работника позволяет провести противотуберкулёзную химиотерапию.

С 2006 года в Белгородской области проводится работа по внедрению подсистемы мониторинга противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулёза.

В связи с высоким уровнем заболеваемости из бациллярных очагов, возникла необходимость усиления комплекса противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулёза, особенно в территориях высокого риска, где ежегодно выявляются больные. С целью оптимизации и повышения эффективности противоэпидемических мероприятий в этих территориях было принято решение организовать обследование населения отдельных населенных пунктов, которые определены как «сельский очаг», или единое эпидемиологическое пространство. В 2012 году был разработан комплекс эффективных мер по организации целевого обследования контактных лиц

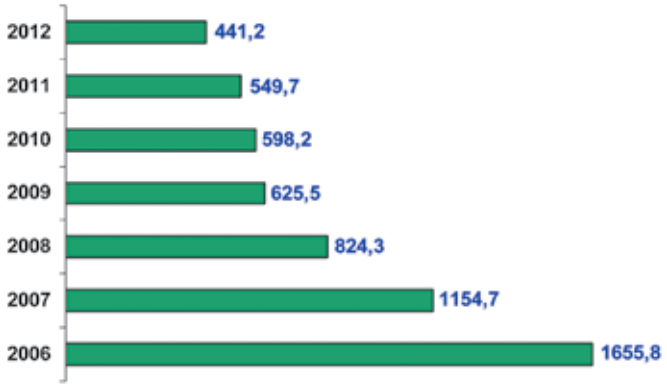


Рис. 9. Показатель заболеваемости туберкулёзом контактных лиц в Белгородской области, 2001 – 2012 гг. (на 100 тысяч среднегодовой численности контактов, состоящих на учете)

силами флюорографического центра ОГКУЗ «Противотуберкулёзный диспансер», а также флюорографической техники районов области, с одновременным использованием других методов выявления (туберкулинодиагностика у детей и подростков и микроскопический метод). Данные мероприятия определенным образом сфокусированы на уменьшение количества очагов туберкулёза и увеличения территорий свободных от туберкулёза, так называемых «зеленых зон».

Результаты этой работы позитивно сказались и на снижении показателя заболеваемости контактных лиц (рис. 9).

Заключение

Разработанная и внедренная модель оказания противотуберкулёзной помощи населению Белгородской области предоставила возможность обеспечить многоуровневое управление и контроль всего комплекса мероприятий по предупреждению распространения туберкулёза. Она явилась реальным инструментом повышения эффективности противотуберкулёзных мероприятий в регионе, что достоверно подтверждено улучшением основных показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию по туберкулёзу (рис. 10).

Показатель заболеваемости туберкулёзом за период с 2001 по 2012 год уменьшился на 48,0% – с 75,2 до 39,1 на 100 тысяч населения (в среднем по Российской Федерации – 68,1).

Показатель распространенности туберкулёза уменьшился на 66,7%, с 166,1 до 52,2 (в среднем по Российской Федерации – 157,7). Соотношение показателей заболеваемости и распространенности заболевания снизилось с 1:2,2 в 2001 году до 1:1,3 в 2012 году (показатель при плохо функционирующей системе контроля туберкулёза составляет 1:3,5).

Показатель смертности от туберкулёза снизился на 80,8%, с 9,4 (2001 г.) до 1,8 (2012 г.) на 100 тысяч населения (в среднем по Российской Федерации –12,1).

Рис.10. Основные эпидемические показатели по туберкулёзу в Белгородской области, 2001-2012 гг (на 100 тысяч постоянного населения)

Сведения об авторах

Малыхина Тамара Ивановна *– главный врач ОГУЗ «Противотуберкулезный диспансер» г. Белгород, кандидат медицинских наук*

Служебный адрес: 308017, г. Белгород, ул. Волчанская, 294.

Тел.: 8 (472) 258-61-70 (служ.), 8 (472) 221-57-51 (факс), 8 (910) 223-20-96 (моб.)

e-mail: optd@naukabel.ru

УДК: 616.24-002.5-084

КАРТОГРАФИЧЕСКИЙ МЕТОД НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ОЧАГАМИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

А. Е. Дитятков, Н. Н. Гусева
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»

Cartographical method of supervision over the centers of the tubercular infection in the conditions of the megalopolis

A. E. Dityatcov, N. N. Guseva

В статье проанализированы результаты применения картографического метода наблюдения в работе с очагами туберкулёзной инфекции в период с 2005 по 2011 гг. Картографический метод позволил визуализировать эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу на территории городских поликлиник одного административного округа Москвы. Помимо случаев семейного туберкулёза, выявлены территориальные очаги, где рядом с источником заболел сосед по лестничной площадке. Таким образом, использование картографического метода наблюдения за очагами туберкулёзной инфекции позволяет обосновать необходимость расширения контингента обследуемых контактных лиц. Введение в практическую работу участкового врача фтизиатра компьютерной программы «Карта участка» позволит проводить эпидемиологический мониторинг на территории обслуживания при выявлении больного туберкулёзом, определять контингент обследуемых контактных лиц в каждом конкретном случае, с целью обнаружения скрытых очагов туберкулёзной инфекции.

***Ключевые слова**: туберкулёз, очаг, контактные лица, карта участка.*

In article results of application of a cartographical method of supervision in work with the centers of a tubercular infection during the period from 2005 to 2011 are analysed. The cartographical method allowed to visualize an epidemiological situation on tuberculosis in the territory of city policlinics of one administrative district of Moscow. Besides cases of family tuberculosis, the territorial centers where near a source the neighbor in a landing fell ill are revealed. Thus, use of a cartographical method of supervision over the centers of a tubercular infection allows to prove need of expansion of the contingent of surveyed contact persons. Introduction will allow to carry out epidemiological monitoring to practical work of the district doctor of the phthisiatrician of the computer program «Site Card» in the service territory at identification of the patient by tuberculosis, to define the contingent of surveyed contact persons in each case, for the purpose of detection of the hidden centers of a tubercular infection.

***Keywords:** tuberculosis, sources of infection, contact persons, site card.*

В последние годы результаты противотуберкулёзной работы в России заметно улучшились благодаря ряду организационных мероприятий, которые начались еще в конце 90-х годов XX века и последовательно продолжаются [1]. Одним из важнейших показателей эффективности работы противотуберкулёзной службы и высокоинформативным в оценке эпидемической обстановки по туберкулёзу является показатель заболеваемости лиц, находящихся в контакте с больными туберкулёзом [6]. Несмотря на то, что в последние 10 лет в Москве заболеваемость среди лиц из контакта с бактериовыделителями снизилась с 537,6 в 2001 г. до 108,1 на 100 тыс. среднегодовой численности контактирующих лиц в 2011 г., она превышает территориальный показатель заболеваемости туберкулёзом в 2,65 раза, а заболеваемость постоянных жителей – в 4,5 раза [4]. Многие авторы подчеркивают эпидемическую опасность очагов туберкулёза в крупных городах и необходимость особого подхода к определению его границ и выявлению контактных лиц [3, 5, 7–13], однако в этой проблеме остается много нерешенных вопросов. Неизвестные, а потому и наиболее опасные очаги инфекции способствуют бесконтрольному распространению туберкулёза, повышая риск инфицирования и заболевания населения [2]. Поэтому в современной эпидемиологической ситуации для своевременного выявления больных туберкулёзом в условиях мегаполиса необходим комплексный подход при определении контингента обследуемых лиц, имеющих контакт с больным туберкулёзом.

Цель исследования – повысить эффективность профилактических и противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулёзной инфекции с использованием картографического метода.

Материал и методы. Противоэпидемические мероприятия в очагах туберкулёзной инфекции регламентированы рекомендациями, изложенными в приложении № 12 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям». В ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» в период с 2005 по 2011 гг., наряду с выполнением всех предусмотренных противоэпидемических мероприятий, дополнительно применяли картографический метод наблюдения за очагами туберкулёзной инфекции. Суть метода заключается в том, что при помощи программы Adobe Photoshop, с использованием территориальной карты СВАО Москвы и адресного справочника были составлены карты очагов туберкулёзной инфекции в пределах поликлинических участков. Для составления карт очагов туберкулёзной инфекции также использовали медицинские карты амбулаторных больных (форма №025/у, контрольные карты диспансерного наблюдения (форма №30/у), карты стационарных больных (форма №003/у). На картах, по адресам фактического проживания, отмечали случаи заболевания туберкулёзом органов дыхания постоянных жителей, поставленных на учет в этот период с впервые диагностированным туберкулёзом или его рецидивом (рис. 1). Данные, нанесенные на карту, могут изменяться, дополняться и совершенствоваться.

С использованием картографического метода изучены 1512 случаев заболевания туберкулёзом органов дыхания и его рецидивов. С целью визуализации эпидемической обстановки и пространственного анализа заболеваемости туберкулёзом в очагах туберкулёзной инфекции проанализированы 56 семейных очагов (семейный контакт – СК) и 39 территориальных очагов (территориальный контакт – ТК), где туберкулёзом заболели соседи. При анализе данных использованы общепринятые методы математической статистики.

Результаты исследования. Использование картографического метода позволило визуализировать эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу на исследуемой территории. В большинстве случаев была установлена взаимосвязь очагов туберкулёзной инфекции, когда на ограниченной территории в течение года выявлено несколько очагов. Примером может служить ситуация, представленная на рис. 2: в течение 2005 г. на ограниченном участке выявлены три очага туберкулёзной инфекции (в квартирах № 25, 16, 56), в 2006 г. на другом участке – еще три (в квартирах № 129, 172 и 146), а в 2007 г. скопление пяти выявленных очагов также отмечено на ограниченной территории (в квартирах № 105, 134, 285, 192, 7). Таким образом, визуализация очагов туберкулёзной инфекции с помощью картографического метода позволила выявить взаимосвязь отдельных очагов, обусловленную не только семейными отношениями, и расширить круг контактных лиц для последующего обследования.

Рис. 1. Карта очагов туберкулёзной инфекции на территории обслуживания поликлиники № 1. Цветные метки на карте обозначают очаги туберкулёзной инфекции, цифра в центре каждого очага – квартиру заболевшего, определенный цвет – год выявления больного, красная точка возле очага – наличие бактериовыделения.

При анализе очагов по поликлиническим участкам было установлено, что очаги распространены по всей территории обслуживания поликлиник, но при этом выявлены неблагополучные «зоны риска» – дома и дворы, на территории которых зарегистрировано от 8 до 13% всех случаев заболевания туберкулёзом за время наблюдения (рис. 3). Наличие подобных скоплений очагов туберкулёзной инфекции, выявленных за ограниченный период на ограниченной территории, указывает на недостатки в организации раннего выявления туберкулёза на территории данного поликлинических участка и на недостаточный объем противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции. При этом существующая в настоящее время в поликлиниках бумажная флюорокартотека не обеспечивает полноценного контроля за лицами, не прошедшими своевременно флюорографическое обследование, и в ходе модернизации информационного обеспечения лечебных учреждений

Рис. 2. Взаимосвязь очагов туберкулёзной инфекции выявленных в течение года.

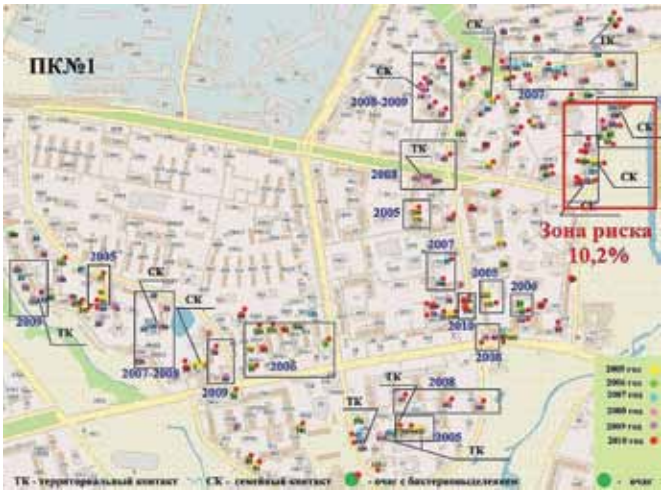


Рис. 3. Скопление очагов туберкулёзной инфекции на ограниченной территории поликлинических участков (зоны повышенного риска заболевания туберкулёзом).

требуется создание компьютерных картотек флюорографического обследования прикрепленного населения.

При помощи картографического метода выявлено 56 (3,7±0,5%) семейных очагов (СО), где зарегистрированы двое и более заболевших туберкулёзом в одной квартире. Метод позволил выявить заболевших в очаге не только из «контакта», но и заболевших одновременно с источником инфекции, а также заболевших, ранее снятых с диспансерного учета по «контакту». В СО обследовано 115 заболевших, из них 56 источников инфекции и 59 – из контактных лиц. Установлено, что случаи семейного туберкулёза чаще возникали в бациллярных очагах (49 очагов, 87,5±4,4%), чем в очагах, где бактериовыделение у выявленного больного не установлено (7 очагов, 12,5±4,4%;p<0,001). У заболевших в СО преобладали инфильтративная форма туберкулёза (79,6%) и бактериовыделение (62,6%; p<0,001). Деструкция легочной ткани выявлена у каждого второго заболевшего: у 23 источников (58,9±7,8%) и у 19 контактных (46,3±7,8%), что свидетельствует о поздней диагностике туберкулёза в очагах туберкулёзной инфекции. Из 72 (62,6±4,5%) больных с бактериовыделением в семейных очагах множественная лекарственная устойчивость МБТ установлена у 13 заболевших (18,0±4,5%), полирезистентность – у 12 (16,6±4,3%), монорезистентность – у 7 (9,7±3,4%), чувствительность ко всем противотуберкулёзным препаратам была сохранена только у 5 чел. (6,9±2,9%), при отсутствии данных о лекарственной устойчивости у 18 (25,0±5,1%). Таким образом, в СО, где проживает больной с бактериовыделением, лекарственная устойчивостью возбудителя туберкулёза установлена у 32 заболевших (44,3±5,8%), что свидетельствует о высокой эпидемической опасности СО.

При обследовании СО, помимо источника инфекции, туберкулёз диагностировали у родственников одновременно в 19 семьях (32,2±6%), причем до двух лет наблюдения «по контакту» заболели 17 чел. (28,7±5,8%), а в сроки более двух лет – 23 чел. (38,9±6,3%). При этом чаще заболевали родители (отец, мать) и взрослый ребенок (сын, дочь) – 30 случаев (53,5±6,6%; p<0,001).

Установлено, что очаги туберкулёзной инфекции, где выявлен больной без бактериовыделения и в окружении проживают только взрослые, так же опасны, как и очаги с бактериовыделением. В СО I и II степени опасности с больными туберкулёзом проживали 97 контактных лиц, в последующем заболели туберкулёзом 42 из них (43,2±5%). В очагах без бактериовыделения проживали 22 контактных лица, позже диагностирован туберкулёз у 17 (77,2±8,9%), таким образом, удельный вес заболевших в очагах без бактериовыделения в 1,8 раза выше (p<0,01), чем в очагах с бактериовыделением, что свидетельствует о необходимости обследовать все очаги туберкулёза независимо от клинической формы заболевания и наличия бактериовыделения у заболевшего.

Установлена зависимость заболеваемости контактных лиц из очагов туберкулёзной инфекции от эффективности профилактического лечения и систематического наблюдения в диспансере. При проведении профилактического курса лечения контактные лица чаще заболевали уже после снятия с диспансерного учета (10 чел., 71,4±12%; p<0,05), при этом распространенные формы туберкулёза с бактериовыделением установлены у 8 из них (80,0±12,6%; p<0,01). У контактных лиц, игнорировавших посещение диспансера и уклонявшихся от химиопрофилактики, чаще выявляли распространенные процессы (13 чел., 81,25±9,7%), чем ограниченные (3 чел., 18,75±9,7%; p<0,001), у них преобладали процессы с бактериовыделением (12 чел., 75,0±10,8%; p<0,001), они заболевали чаще в трудоспособном возрасте (12 чел., 75,0±10,8%; p<0,001). Этот контингент, по сути, является скрытым источником туберкулёзной инфекции и требует от участковых фтизиатров дополнительных усилий для привлечения их к обследованию в диспансере.

Таблица 1. Сравнительная характеристика очагов туберкулёзной инфекции по степени опасности
(в процентах от общего числа заболевших контактных лиц)

Степень опасности очагов	Семейный очаг		Территориальный очаг	
	абс.	%	абс.	%
I	11	19,6±3,6	13	16,2±3,6
II	32	57,1±6	33	41,2±6
III	—	—	2	2,0±2,2
IV	6	10,7±1,3	—	—
Очаг без бактерио-выделения	7	12,5±3,5	32	40,0±3,5*
Всего	56	100	80	100

Примечание: * p<0,001

Таблица 2. Сроки выявления туберкулёза у контактных лиц из очагов туберкулёзной инфекции
(в процентах от общего числа заболевших контактных лиц)

Срок выявления	Семейный очаг		Территориальный очаг	
	абс.	%	абс.	%
Одновременно с заболевшим	19	32,2±3,2*	3	7,3±3,2
До 1 года наблюдения	7	11,8±4,1	10	24,3±4,1**
До 2 лет	10	16,9±4,9	14	34,1±4,9**
До 3 лет	9	15,2±4,0	7	17,0±4,0
До 4 лет	7	11,8±5,4	5	12,1±5,4
До 6 лет	7	6,7±2,4	2	4,8±2,4
Итого	59	100	41	100

Примечание: * p<0,001; **p<0,05

Таблица 3. Клиническая форма туберкулёза у заболевших в очагах туберкулёзной инфекции
(в процентах от общего числа заболевших контактных лиц)

Клиническая форма туберкулёза	Семейный очаг		Территориальный очаг	
	абс.	%	абс.	%
Очаговый	20	17,3±3,3	21	26,2±3,3
Инфильтративный	47	40,8±4,5	33	41,2±4,5
Диссеминированный	23	20,0±2,5	8	12,1±2,5
Фиброзно-кавернозный	5	4,3±1,6	5	10,0±1,6
Туберкулема	9	7,8±1,9	7	8,0±1,9
Прочие формы	11	9,5±2,1	6	7,5±2,1
Итого	115	100	80	100

При помощи картографического метода проанализировано 39 территориальных очагов (ТО), к которым относили заболевших из квартир, расположенных на одном этаже с источником инфекции. В ТО обследовали 80 заболевших туберкулёзом, из них 39 источников и 41 сосед, заболевший туберкулёзом по «контакту». В ТО контактные лица заболевали чаще, если источником инфекции являлся больной с бактериовыделением (36 заболевших из 39 источников, 87,8±5,1%; p<0,001).

Сравнительная характеристика очагов туберкулёзной инфекции по степени эпидемической опасности представлена в табл. 1. В СО I степени опасности заболели 11 чел. (19,6±3,6%), в ТО I степени – 13 чел. (16,2±3,6%; p>0,1). В СО II степени заболели 32 чел. (57,1±6,0%), в ТО II степени – 33 (41,2±6,0%; p>0,1). В СО III степени опасности не отмечено случаев заболевания контактных лиц, в ТО III степени выявлено два случая заболевания туберкулёзом соседей (2,0±2,2%). При сравнении очагов без бактериовыделения установлены существенные отличия: в СО без бактериовыделения заболели 7 чел. (12,5±3,5%), в ТО – 32 чел. (40,0±3,5%; p<0,001). Таким образом, степень эпидемической опасности ТО без бактериовыделения достоверно выше степени опасности СО без бактериовыделения, что подтверждает необходимость обследовать контакты не только в СО, но и соседей по подъезду.

При анализе источников туберкулёзной инфекции по возрасту и полу установлено, что источником заболевания чаще является больной трудоспособного возраста, как в СО (45 чел., 80,3±9,0%), так и в ТО (32 чел., 78±9,0%). Мужчина источником туберкулёзной инфекции был в 25 СО (62,5±7,6%) и в 24 ТО (61,5±7,8%), женщина – в 15 СО (37,5±7,6%), в 15 ТО (38,4±7,8%) (p>0,1).

Анализ очагов туберкулёзной инфекции по срокам выявления туберкулёза у контактных лиц представлен в табл. 2. При выявлении туберкулёза у одного члена семьи, одновременно выявляли туберкулёз легких у родственника чаще в СО (19 чел., 32,2±3,2%), чем в ТО (7,3±3,2%; p<0,001). Как в течение первого года, так и в течение второго года наблюдения по «контакту» с больным туберкулёзом, достоверно чаще (p<0,05) выявляли туберкулёз легких в ТО (соответственно 10 чел., 24,3±4,1% и 14 чел, 34,1±4,9%), чем в СО (7 чел., 11,8±4,1% и 10 чел., 16,9±4,9%). Важно при этом подчеркнуть, что и в СО, и в ТО у трети заболевших (33,7% и 33,9%) из контактных лиц туберкулёз был выявлен более, чем через два года после первичной регистрации очага.

При анализе клинической структуры выявленного туберкулёза достоверных различий между ТО и СО не отмечено (табл. 3). Преобладающей клинической формой туберкулёза при выявлении в очагах туберкулёзной инфекции является инфильтративный туберкулёз: в СО он был диагностирован у 47 чел. (40,8±4,5), в ТО – у 33 (41,2±4,5%).

Анализ очагов туберкулёзной инфекции позволил определить организационные проблемы в привлечении контактных лиц на обследование и проведении профилактического лечения. Установлено, что каждый третий пациент, взятый на диспансерный учет по «контакту», игнорирует посещение диспансера, не обследуется и не получает профилактическое лечение: в СО таких было 43 чел. (36,1%), в ТО – 35 чел. (34,3%).

Таким образом, в исследовании установлено, что как СО, так и ТО имеют высокую эпидемическую опасность, причем между ними не выявлено достоверных различий в особенностях источников инфекции, контактных лиц, условий передачи туберкулёзной инфекции. И те, и другие требуют постоянного внимания участковых фтизиатров по максимальному выявлению «контактных» лиц и проведению противоэпидемических мероприятий в полном объеме.

Выводы

1. Картографический метод наблюдения за очагами туберкулёзной инфекции позволяет визуализировать эпидемическую ситуацию на территории участка и более эффективно проводить мониторинг противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулёзной инфекции.

2. Семейные и территориальные очаги туберкулёзной инфекции имеют высокую эпидемическую опасность, как и «условно опасные очаги туберкулёза», где проживает больной туберкулёзом без бактериовыделения, что требует включения в число обследуемых контактных лиц всех жителей подъезда, независимо от клинической формы и наличия бактериовыделения у источника туберкулёзной инфекции.

3. Внедрение в работу участкового фтизиатра картографического метода наблюдения за очагами туберкулёзной инфекции позволит улучшить эпидемиологический мониторинг и определить контингент контактных лиц с целью своевременной диагностики ранних форм туберкулёза, как в семейных, так и в территориальных очагах.

4. Для повышения качества профилактических мер в очагах туберкулёзной инфекции необходимо увеличить срок наблюдения за контактными лицами и повторно проводить курсы химиопрофилактики.

Литература

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулёзом в современных эпидемиологических условиях.- М.: Нью-Терра. – 2011. –С. 69-70.

2. Васильев А.В. Туберкулёз и город. Проблемы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза // Труды СПбНИИ фтизиопульмонологии. – Т. 11. – СПб., 1996.- С. 6-16.

3. Организация и содержание противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулёза: Методические рекомендации № 2000/185.- СПбНИИ фтизиопульмонологии. – СПб., 2003. – С. 6-14.

4. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Туберкулёз в городе Москве (2011 г.) Аналитический обзор. – М.: МНПЦБТ.- 2012. – С. 58-59.

5. Скрынник Н.А. Проблема неизвестных очагов туберкулёзной инфекции в условиях современного города // Труды СПбНИИ фтизиопульмонологии. – Том 11. – СПб, 1996. – С. 35-39.

6. Шилова М.В. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулёзу: Методические рекомендации № 0100/5973-07-34. – М.: ММА им. И.М. Сеченова.- 2007.- С.1-5.

7. Van Wyk, Mandalakas S.S., Enarson A.M. et al. Tuberculosis contact investigation in a high-burden setting: house or household? // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – N. 2. – P. 157-162.

8. Webb R.M., Holcombe M., Pearson M.M. Tuberculosis contact investigation in a rural state // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7. –N. 3. – P. 353-357.

9. Funk E.A. Tuberculosis contact investigations in rural Alaska: a unique challenge // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7. – N. 3. – P. 349-352.

10. Lee M.S-N., Leung C-C., Kam K-M. et al. Early and late tuberculosis risks among close contacts in Hong Kong // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – Vol. 12. – N. 3. – P. 281-287.

11. Ling D-L., Liaw Y-P., Lee C-Y. et al. Contact investigation for tuberculosis in Taiwan contacts aged under 20 years in 2005 // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15. – N. 1. – P. 50-55.

12. Kilicaslan Z., Kiyan E., Kucuk C. et al. Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. -2009. – Vol. 13. – N. 1. – P. 93-98.

13. Morrison J., Pai M., Hopewell Ph. C. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // The Lancet Infect. Diseases. – 2008. – Vol. 8. – N. 6. – P. 359-368.

Сведения об авторах

Дитятков Александр Елизарович *– заведующий филиалом ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы» по СВАО, доктор медицинских наук, профессор, зав. курсом фтизиопульмонологии ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия имени Маймонида».*

Адрес: 129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 18.

Телефон 8 (499) 187-96-90

e-mail: info@ptkd12.mosgorzdrav.ru

Гусева Наталия Николаевна *– участковый врач-фтизиатр филиала ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы» по СВАО, аспирант кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.*

Адрес: 129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 18.

Телефон 8 (499) 187-96-90

e-mail: info@ptkd12.mosgorzdrav.ru

УДК 616-002.5-078:577.212

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА И МИКОБАКТЕРИОЗОВ И ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

В.И.Литвинов
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Laboratory methods for diagnostic of tuberculosis and mycobacterioses and drug susceptibility of mycobacteria testing

V.I. Litvinov

Представлен алгоритм обследования больных в Централизованной бактериологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулёзом, направленный на этиологическую диагностику и определение лекарственной чувствительности возбудителя при туберкулёзе и микобактериозах. В качестве основной аппаратуры для текущих исследований используют BACTEC 960, а также автоматизированные системы BACTEC 2050 и, реже, VersaTREK. Идентификацию нетуберкулёзных микобактерий проводят молекулярно-генетическими методами, используя тест-системы «GenoType CM» и «Genotype AS». Лекарственную чувствительность микобактерий определяют при культивировании в жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 с использованием автоматизированных систем, в первую очередь BACTEC™ MGIT™960, Sensititre MycoTB, молекулярно-генетические тест-системы – для препаратов первого ряда «ТБ-БИОЧИП», «GeneXpert MBT/RIF», для резервных – в том числе фторхинолонов и аминогликозидов – «ТБ-БИОЧИП-2», «GenoType MTBDRsl». Опыт МНПЦ борьбы с туберкулёзом доказывает, что применение молекулярно-генетических методов, наряду с современными бактериологическими методами, значительно ускоряет и делает более эффективной лабораторную диагностику туберкулёза и микобактериозов и оценку лекарственной чувствительности микобактерий к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: *туберкулёз, микобактериоз, этиологическая диагностика, методы ускоренной микробиологической диагностики, лекарственная устойчивость, молекулярно-генетические методы, биочипы.*

The algorithm of patients' examination in Central Moscow TB bacteriological laboratory in Moscow Research and Clinical TB Center include etiological diagnosis and drug susceptibility of mycobacteria testing. As basic equipment BACTEC 960, BACTEC 2050 and, реже, VersaTREK are routinely used. The non-tuberculosis mycobacteria identification performed by molecular genetic methods with «GenoType CM» и «GenoType AS». The drug susceptibility testing based on cultivation on liquid media Middlebrook 7H9 by applying the BACTECTM MGITTM960 system, Sensititre MycoTB in combination with molecular genetic techniques: for first-line drugs – «TB-BIOCHIP», «GeneXpert MBT/RIF», or second-line (include fluoroquinolones and aminoglycosides) – «TB-BIOCHIP-2», «GenoType MTBDRsl». The Moscow Research and Clinical TB Center experience demonstrate, that the use of molecular genetic methods along with current bacteriological assays considerably accelerates and makes more effective the laboratory diagnosis of tuberculosis and mycobacterioses and the assessment of drug susceptibility of mycobacteria.

Key words*: tuberculosis, mycobacteriosis, etiological diagnosis, express-methods in microbiology, molecular genetic methods, biochips,*

Для того, чтобы установить правильный диагноз туберкулёза или микобактериоза, необходимо обнаружение микобактерий в мокроте и/или любом другом диагностическом материале, поскольку, как бы не были клиницисты уверены в диагнозе на основании результатов клинико-рентгенологического обследования, определенные сомнения должны всегда оставаться. В первую очередь, это обусловлено тем, что не только *M. tuberculosis*, но и другие микобактерии, например *M. kansassii*, вызывают патологию (главным образом, легких) с очень похожей клинико-рентгенологической симптоматикой [7, 13, 27, 29, 40]. Недаром такая авторитетная организация, как Американская торакальная ассоциация, рекомендует при установлениие диагноза микобактериального заболевания руководствоваться в качестве одного из основных критериев обнаружением возбудителя – трехкратным [39] или, хотя бы, двукратным [29].

Вместе с тем, сегодня для обнаружения и идентификации микобактерий не обязательно всегда применять даже самые эффективные бактериологические методы, в ряде случаев достаточно использовать для этих целей молекулярно-генетические тесты [12, 27, 41].

К сожалению, иммунология пока мало что дала для решения этой проблемы – обнаружить антигены, специфичные, например, для *M. tuberculosis*, в крови удается редко (несколько чаще в спинномозговой, плевральной жидкости). Что касается антител, то, до последнего времени, для их выявления использовали антигены, на которые развиваются «перекрестные» реакции, в частности у вакцинированных БЦЖ детей и подростков, хотя сегодня ситуация уже несколько иная [9, 32].

В настоящее время в плане иммунодиагностики возникли определенные надежды, связанные с оценкой продукции интерлейкинов (в первую очередь, интерферона γ – ИФН-γ) с помощью коммерческих тест-систем, в которых используют «специфические» антигены *M. tuberculosis* [30, 35].

Но все-таки, если говорить о России, сегодня даже в таком городе с развитой фтизиатрической инфраструктурой, как Москва, о бактериологической диагностике забывать нельзя.

Микобактериологические (и молекулярно-генетические) исследования показаны всем пациентам, обратившимся в любые лечебно-диагностические учреждения, при подозрении на наличие туберкулёзной инфекции.

При положительных или сомнительных результатах первичного скрининга, пациента направляют в противотуберкулёзное учреждение для подтверждения или исключения диагноза туберкулёза.

Для клиники туберкулёза (микобактериозов) важнейшим является не только выявление бактериовыделения, но и изучение различных свойств выделенных культур – их вирулентности, видовой принадлежности, лекарственной чувствительности (ЛЧ) и пр.

Одним из главных условий эффективного проведения бактериологического обследования (и применения других методов в необходимом комплексе) для выделения, идентификации микобактерий и определения их лекарственной чувствительности, является централизация соответствующих исследований – создание Централизованных бактериологических лабораторий (бактериологических – условно, так как в их составе должны быть специалисты и в области молекулярной генетики и иммунологии) [2, 3].

В городе Москве Централизованная бактериологическая лаборатория была создана в 1973 году (Приказ Комитета здравоохранения города Москвы № 133). Однако с того времени её функции существенно изменились.

Постоянно увеличивается количество обслуживаемых учреждений и анализов, выполняемых в Централизованной бактериологической лаборатории на базе МНПЦ борьбы с туберкулёзом (далее – Центр). В 2012 году произошло объединение Центра и всех противотуберкулёзных диспансеров и теперь основными исследованиями охвачены все подразделения Центра.

В итоге, количество посевов на жидкие среды (сегодня основные исследования – для выделения и идентификации микобактерий, определения лекарственной чувствительности) увеличилось более чем в 5 раз (за период 2005 по 2010 годы), и продолжает увеличиваться с каждым годом – с подключением филиалов. Кроме того, в ряде случаев туберкулёзные больницы (№№ 3, 6, 11) направляют на исследования в Центр образцы клинического материала (для решения ряда важных вопросов – диагностики туберкулёза и микобактериозов у ВИЧ-инфицированных лиц и др.)

В настоящее время для микробиологических анализов (на жидких средах), помимо «основной» аппаратуры для массовых исследований (BACTEC 960), используют также автоматизированные системы BACTEC 2050 и VersaTREK (в основном для выделения микобактерий из крови, в первую очередь, у больных ВИЧ-инфицией).

Важной проблемой сегодня является также этиологическая диагностика микобактериозов – выделение и идентификация нетуберкулёзных микобактерий (НТМБ) и определение их лекарственной чувствительности, поскольку на фоне распространения «иммуносупрессивных состояний» (в первую очередь, ВИЧ-инфекции) существенно увеличилась заболеваемость не только туберкулёзом, но и микобактериозами.

Выделение НТМБ в Центре в настоящее время происходит параллельно с *M. tuberculosis* (практически исключительно на жидких средах – в системе BACTEC 960). В тех случаях, когда возникало подозрение на наличие НТМБ (отсутствие «кос» при микроскопии и т.д.), их идентификацию ранее осуществляли с помощью биохимических тестов (сегодня в Центре их практически не используют), методом высокоэффективной

жидкостной хроматографии – ВЭЖХ, а в современных условиях, в первую очередь, молекулярно-генетическими методами [7, 12].

Сегодня за рубежом широкое применение нашли различные коммерческие молекулярно-генетические тест-системы на основе гибридизационного анализа, такие как AccuProbe (Gen-Probe, США), Cobas Amplicor (Roche, Швейцария), Speed-Oligo (Vircell, Испания), INNO-LiPA Mycobacteria (Innogenetics, Бельгия), GenoType CM/AS (Hain Lifescience GmbH, Германия). Некоторые из них предназначены для идентификации не только *M. tuberculosis complex*, но и *M. avium, M. intracellulare, M. gordonae* (AccuProbe, Cobas Amplicor), другие позволяют идентифицировать более 10 видов микобактерий, вплоть до 50 видов (INNO-LiPA Mycobacteria, GenoType CM/AS). В качестве мишени в этих тест-системах используют фрагмент гена 16S-23S rRNA.

В настоящее время в Центре для молекулярно-генетической идентификации микобактерий применяют тест-системы GenoType CM (GT CM) и Genotype AS (GT AS), производства HainLifescience, Германия. Данные тест-системы основаны на сочетании методов ПЦР и гибридизации полученных ПЦР-продуктов с комплементарными олигонуклеотидами на бумаге, в данном случае – на ДНК-стрипах. В мире существует несколько вариантов этой технологии, которая легла в основу таких тест-систем как INNO-LiPA Mycobacteria (Innogenetics, Бельгия) и Speed-Oligo (Vircell, Испания).

Набор реагентов для видовой идентификации микобактерий состоит из двух тест-систем GT CM и GT AS, которые соответственно позволяют идентифицировать 13 видов нетуберкулёзных микобактерий (*M. avium, M. intracellulare, M. kansasii, M. malmoense, M. chelonae, M. abscessus, M. fortuitum, M. gordonae, M. scrofulaceum, M. interjectum, M. peregrinum, M. xenopi, M. marinum/M. ulcerans*) и туберкулёзный комплекс (*M. tuberculosis complex*) и 16 видов нетуберкулёзных микобактерий (*M. simiae, M. mucogenicum, M. goodii, M. celatum, M. smegmatis, M. genavense, M. lentiflavum, M. heckeshornense, M. szulgai, M. phlei, M. haemophilum, M. kansasii, M. ulcerans, M. gastri, M. asiaticum, M. shimoidei*) в культурах микобактерий, выделенных на жидких или плотных питательных средах, а также определить родоспецифичный фрагмент ДНК (*Mycobacterium spec.*). Данная технология основана на методе гибридизации, т.е. комплементарного взаимодействия иммобилизированных на бумажном носителе (стрипе – бумажной полоске) специфичных ДНК-зондов с ампликонами, полученными после проведения ПЦР. Детекция результата основана на цветной ферментативной реакции и характеризуется отсутствием или появлением на стрипе окрашенных полос разной интенсивности. В обе тест-системы входят универсальные реагенты для проведения ПЦР и гибридизации, а также унифицированная программа амплификации. Необходимо отметить, что полученные после проведения ПЦР ампликоны являются универсальными для проведения гибридизации как для GT CM, так и для GT AS. Оба теста отличают только входящие в набор ДНК-стрипы, которые являются в данном случае инструментами детекции и дают визуальный ответ о принадлежности к тому или иному виду микобактерий.

Иммунологические (особенно серологические) исследования занимают не очень существенное место в этиологической диагностике заболеваний, вызываемых микобактериями. Однако не прекращаются попытки применения серологических (в т.ч. коммерческих) тест-систем для определения противотуберкулёзных антител [9, 32, 38].

Сегодня практически отсутствуют коммерческие тест-системы для определения антигенов микобактерий. Это вполне понятно, так как трудно рассчитывать на высокий процент положительных реакций при использовании наиболее доступного материала – крови (даже в случае диссоциации иммунных комплексов).

Можно отметить ряд попыток определения антигена клеточной стенки *M. tuberculosis* – липоарабиноманнана (ЛАМ) в моче для диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. Диагностическое значение такого определения увеличивалось с уменьшением числа CD4+ Т-лимфоцитов (от ≥200/мкл до <50/мкл) с 15,2% до 69,2% [42].

В итоге следует пока констатировать, что ни одна из тест-систем для определения как антигенов, так и антител, не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, но их можно применять как предварительные (скрининговые) методы диагностики туберкулёза [9, 32, 38].

Взаимодействие клеток в очаге туберкулёзной инфекции сопровождается продукцией широкого спектра цитокинов. В настоящее время особое внимание (в т.ч. в плане использования для диагностики) уделяют трем провоспалительным цитокинам: интерферону-γ (ИФН-γ), фактору некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкину-2 (ИЛ-2). Такой выбор обусловлен убедительными доказательствами их роли в восприимчивости макроорганизма к микобактериальной инфекции и выявленными взаимосвязями между уровнем продукции этих цитокинов и результатами лечения [24, 30].

Сегодня наиболее широкое практическое применение имеют тест-системы для оценки продукции гамма-интерферона (ИФН-γ). Основными из таких тест-систем (коммерческих) являются:

- «QuantiFERON-TB-Gold» (QFN) – для определения ИФН-γ в плазме после инкубации цельной крови со «специфическими» антигенами *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB7.7).
- «T-SPOT.TB» – для выявления активированных *M. tuberculosis* специфических Т-клеток, содержащих ИФН-γ на поверхности мембраны.

В Центре были оценены результаты определения ИФН-γ в плазме крови у детей и подростков, находившихся на лечении в больницах и санаториях туберкулёзного профиля. Полученные данные сопоставляли с результатами пробы с ДИАСКИНТЕСТом® (*in vivo*) [14], так как в обоих тестах используют антигены ESAT-6 и CFP-10 (в QFN присутствует дополнительно антиген TB7.7.). У больных туберкулёзом с помощью QFN получено 84,5% положительных результатов, а ДИАСКИНТЕСТа® – 82,9%, то есть чувствительность этих двух тестов была сходной, а процент совпадений (96,0%) – высоким. Следовательно, оба теста могут быть использованы для диагностики туберкулёза, в частности, у детей и подростков.

Были также обследованы больные ревматологическими заболеваниями, в порядке скрининга перед назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и на фоне лечения ГИБП. Поскольку ГИБП блокируют медиаторы воспаления – цитокины и рецепторы иммунокомпетентных клеток, риск развития тяжелых инфекций, в частности, туберкулёза, у таких больных довольно высок.

Полученные данные важны, поскольку при положительных результатах пробы Манту таким пациентам назначают превентивное лечение противотуберкулёзными препаратами. Количество положительных результатов проб QFN и с ДИАСКИНТЕСТом®, было у них существенно меньше, чем при пробе Манту, что позволило отказаться от назначения противотуберкулёзного лечения у многих пациентов с положительной пробой Манту [1].

Тест-система «T-SPOT.TB» пока не сертифицирована в России, однако, в мире ее широко используют (наравне с QFN) [18, 34].

Обобщенные данные последних лет показывают, что клеточные тесты *in vitro* обладают высокой специфичностью (что особенно важно, у вакцинированных лиц – почти 100% отрицательных реакций), но относительно низкой чувствительностью (у больных туберкулёзом – до 3/4 положительных реакций) [33, 35].

В Центре был также изучен цитокиновый статус больных с впервые выявленным туберкулёзом легких. Для стимуляции специфической продукции цитокинов использовали тест-пробирки, входящие в состав коммерческого набора «QuantiFERON-TB-Gold». Образцы крови анализировали в стандартном варианте ИФА, следуя инструкции производителя (eBioscience, Австрия). Определяли уровни ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2. Полученные результаты продемонстрировали взаимосвязь между уровнями исследованных цитокинов и клиническими, рентгенологическими и микробиологическими характеристиками туберкулёзного процесса. Так, наличие у больных распада или распространенного процесса ассоциировалось с низким уровнем всех трех цитокинов. Выявление резистентности *M. tuberculosis* к химиопрепаратам сопровождалось низкими уровнями ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2. При сопоставлении продукции цитокинов на момент начала лечения с его эффективностью (впоследствии), которую оценивали по окончании фазы интенсивной терапии (через два месяца) – более высокой она была у больных с выраженной положительной динамикой процесса (достоверно только для ФНО-α) [9].

В настоящее время предполагается, что *M. tuberculosis* могут существовать в так называемой дремлющей, «дормантной» форме [8, 16]. Такое состояние кодируется соответствующими дормантными локусами (RD1, dosR и др.) [16, 20]. Микобактерии в дормантном состоянии вызывают латентную туберкулезную инфекцию без клинических признаков заболевания. При наличии предрасполагающих факторов *M. tuberculosis* реверсируют в «обычные» формы, вызывая развитие туберкулёза [4]. Латентная туберкулёзная инфекция может иметь место у лиц (в первую очередь, детей) из тесного контакта с больными туберкулёзом (бактериовыделителями), у лиц с серьезными нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфицированные, получающие иммунодепрессанты и др.) У таких категорий пациентов высоким является риск развития «манифестных» форм туберкулёза. В связи с этим, необходимым у них является выявление «латентной» инфекции и соответствующие профилактические (лечебные, если считать это состояние туберкулёзом, пусть даже «латентным») мероприятия – превентивная химиотерапия [11, 16, 17, 19].

Для выявления «латентной» инфекции ранее использовали туберкулиновую пробу Манту (гиперергическая реакция, виражи) [11]. Сегодня для этих целей применяют оценку продукции ИНФ-γ in vitro (коммерческие тесты «QuantiFERON-TB-Gold» и «T-SPOT.TB») и новый кожный тест (ДИАСКИНТЕСТ®) с антигенами, кодируемыми генетическими локусами, имеющимися в *M. tuberculosis* и отсутствующими в *M. bovis BCG* и большинстве других микобактерий [9, 14, 16, 17, 22].

В настоящее время особое значение приобрела проблема устойчивости микобактерий к противотуберкулёзным (ПТП) и другим препаратам.

Наряду с понятиями лекарственная «чувствительность» (ЛЧ) и «устойчивость» (ЛУ) в настоящее время используют также термины, определяющие их количественную и качественную стороны.

Особое значение имеют:

• ***Множественная лекарственная устойчивость*** (МЛУ – MDR) – одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от таковой к другим препаратам.

• ***Широкая – экстенсивная лекарственная устойчивость*** (ШЛУ – XDR) – это МЛУ и устойчивость, по крайней мере, к одному фторхинолону и одному инъекционному препарату.

• Несколько позднее была описана еще одна форма лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* – **чрезвычайная ЛУ** – ко всем без исключения ПТП (Extremely Drug Resistance – XXDR).

Количественными критериями для оценки фенотипического различия между устойчивыми и чувствительными штаммами являются минимальная ингибирующая (МИК) и критическая концентрации (КК) каждого лекарственного препарата.

Принципы использования микробиологических исследований для определения ЛЧ возбудителя туберкулёза, сформулированные экспертами ВОЗ, практически не изменились, а лишь дополнены в связи с ухудшением эпидемической обстановки по туберкулёзу в мире [2, 3, 26, 29, 36].

В настоящее время добиться максимального сокращения сроков выявления *M. tuberculosis*, в том числе МЛУ и ШЛУ, стало возможным благодаря современным молекулярно-генетическим технологиям. Однако в комплексной лабораторной диагностике туберкулёза сочетание молекулярно-генетических и микробиологических методов является по-прежнему необходимым условием достоверного и ускоренного выявления *M. tuberculosis* с МЛУ и ШЛУ.

Сегодня получить в короткие (относительно) сроки данные о ЛЧ *M. tuberculosis* к ПТП первого ряда микробиологическими методами возможно при их культивировании в жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 (7H9) с использованием автоматизированных систем, в первую очередь BACTEC™ MGIT™ 960 (BACTEC 960). Данная методика стандартизована, наборы лиофилизированных препаратов и реактивов для проведения теста выпускает фирма-производитель. Вместе с тем, единых методических рекомендаций, стандартов и готовых наборов расходных материалов для проведения теста на ЛЧ к ПТП II ряда в системе BACTEC 960 пока нет. Работы И.Р. Дорожковой (2013) [3], Ю.Д. Исаевой (2013) [6], A. Krüüner и соавт. (2006) [31], S. Rüsch-Gerdes и соавт. (2006) [37] – одни из первых, посвященные этой проблеме.

В ЦБЛ Центра в 2009-2011 гг. было проведено исследование по изучению антимикобактериального действия in vitro препаратов группы фторхинолонов – левофлоксацина (LEV), моксифлоксацина (MOX) и гатифлоксацина (GAT), а также аминогликозидов – канамицина (KAN) и капреомицина (CAP) в жидкой среде 7H9 с использованием BACTEC 960 [6].

В результате были определены КК этих пяти ПТП II ряда и скорректированы КК, установленные ранее [15, 31].

Так как для фторхинолонов характерна перекрестная устойчивость, то из трех вышеперечисленных препаратов, достаточно определить ее культуральными методами, по крайней мере, к одному [25]. Однако обладающие высокой эффективностью в отношении *M. tuberculosis* LEV, MOX и GAT могут оказывать клинический эффект, несмотря на то, что по КК установлена лекарственная устойчивость. Вместе с тем, выявление уровня устойчивости к более высоким концентрациям фторхинолонов при количественном определении ЛЧ (определение МИК) в предельно сжатые сроки может быть единственной альтернативой в решении вопроса. Подобные исследования могут гарантировать более полное изучение вероятности (по МИК, чем по КК препаратов) клинической эффективности фторхинолонов. Что касается определения ЛЧ к KAN и CAP, то культуральное изучение ЛЧ необходимо проводить с обоими препаратами, поскольку было установлено, что перекрестная устойчивость KAN и CAP наблюдается только при выявлении мутации в гене rrs, мутации в промоторной области гена eis приводят к развитию устойчивости штаммов *M. tuberculosis* только к KAN.

Следует отметить, что в последние годы возможности быстрого и высококачественного определения лекарственной чувствительности существенно увеличились, в первую очередь, в связи с тем, что специалисты компании TREK Diagnostic Systems разработали тест-систему Sensititre MycoTB (MycoTB). Недавно сертифицированная в России, она предназначена для определения ЛЧ *M. tuberculosis* к 12 ПТП первого и второго ряда [28]. Имеется также подобная тест-система для определения ЛЧ нетуберкулёзных микобактерий. Особенно важным достоинством данных тест-систем является то, что «испытуемые» препараты используют в нескольких микроразведениях.

В то же время, у клиницистов возникает вопрос, как интерпретировать полученные с помощью тест-системы MycoTB значения МИК ПТП. Доктор V. LaBombardi из Mount Sinai Medical Center (New York, USA), исходя из своего практического опыта, разработал критерии, позволяющие выявить штаммы *M. tuberculosis* с низким уровнем устойчивости к ПТП и любезно поделился своими наработками. V. LaBombardi полагает, что основываясь на значениях МИК лекарственных препаратов, клиницисты могут выбрать оптимальный для больного режим лечения.

В Центре в системе MycoTB оценивали чувствительность/устойчивость *M. tuberculosis* к 12 препаратам I и II ряда (стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, рифабутин, ПАСК, этионамид, циклосерин, офлоксацин, моксифлоксацин, аминацин, канамицин) [5].

В результате проведенного сравнительного анализа определения ЛЧ *M. tuberculosis* к этим химиопрепаратам с помощью тест-системы MycoTB, автоматизированной системы Bactec 960 и метода абсолютных концентраций (АК) на плотной среде Левенштейна-Йенсена было установлено:

• Имеет место высокий процент совпадений данных, полученных при определении ЛЧ с помощью MycoTB и других (ранее применявшихся) методов.

• Тест-система MycoTB имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса (химиопрепараты внесены в лунки планшетов) и возможностью определения степени устойчивости изолята *M. tuberculosis*, так как используются несколько концентраций препарата.

• Метод определения ЛЧ с помощью тест-системы MycoTB существенно превосходит по скорости метод АК. Он также

имеет преимущества перед BACTEC 960, так как в последнем случае определение ЛЧ осуществляется последовательно, вначале к препаратам первого ряда и только после получения результатов – второго ряда. Кроме того, метод значительно проще технически, чем исследования в системе BACTEC 960.

Подобным же образом, в системе MycoTB «Sensititre» была изучена чувствительность медленнорастущих НТМБ (MAC, *M. xenopi, M. kansassii*) к 9 и быстрорастущих (*M. chelonae group* и *M. fortuitum group*) к 12 химиопрепаратам. В итоге установлена высокая степень совпадения с результатами, полученными другими (на жидких и плотных средах) методами [10] (о преимуществах данного метода речь шла выше).

Несмотря на то, что существующие бактериологические методы определения ЛЧ микобактерий достаточно эффективны, это не исключает необходимость разработки и применения молекулярно-генетических методов, которые:

• позволяют получить результат в более короткие сроки (1-2 дня), в том числе (при наличии определенного числа микобактерий) до начала культивирования;

• позволяют определить конкретные причины (мутации) развития ЛЧ (что требует, разумеется, особой трактовки).

В Центре для широкого практического применения с целью определения ЛЧ *M. tuberculosis* к основным препаратам I ряда (изониазиду и рифампицину) широко используют молекулярно-генетические тест-системы «ТБ-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия) и только к рифампицину «Xpert MTB/RIF» (Cepheid, США). «Xpert MTB/RIF» обладает двумя важными достоинствами, а именно, исключением этапа пробоподготовки диагностического материала, связанного с риском контаминации образцов во время экстракции ДНК, и высокой чувствительностью.

Следует подчеркнуть, что во фтизиатрических лечебных учреждениях, где проводится диагностическая бронхоскопия, применение «Xpert MTB/RIF» позволяет с высокой чувствительностью за 2,5 часа получить сведения о наличии *M. tuberculosis* устойчивых к рифампицину (суррогатному маркеру МЛУ) в БАЛ и бронхиальных смывах пациентов (где другие молекулярные тесты малоэффективны). Однако существует недостаток, связанный, прежде всего, с самой технологией применения ПЦР в реальном времени для определения лекарственной чувствительности. Метод имеет ограничения в анализе количества исследуемых генов ДНК *M. tuberculosis* и/или смысловых замен (мутаций). В то же время, изониазид является широко применяющимся ПТП, определение чувствительности к которому крайне важно. Монорезистентность *M. tuberculosis* к изониазиду развивается гораздо быстрее, чем к рифампицину.

В Центре проведен сравнительный анализ эффективности тест-систем «Xpert MTB/RIF», «ТБ-БИОЧИП» и «GenoType MTBDRplus» по выявлению *M. tuberculosis* и определению их лекарственной чувствительности для ускоренной лабораторной диагностики туберкулёза. Совпадение с результатами бактериологического определения лекарственной чувствительности к рифампицину для «Xpert MTB/RIF», рифампицину и изониазиду для «ТБ-БИОЧИП» и «GenoType MTBDRplus» составило 100,0%, 97,4% и 100,0% соответственно [12].

Для оценки ЛЧ к препаратам резервного ряда (фторхинолоны, аминогликозиды) используют две тест-системы «ТБ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП – ИМБ», Россия) и «GenoType MTBDRsl» (Hain Lifescience GmbH, Германия), принадлежащие к технологиям гибридизационного анализа на биочипах и на стрипах GenoType®.

«ТБ-БИОЧИП-2» позволяет выявлять 9 типов мутаций, определяющих устойчивость к фторхинолонам в области гена *gyrA M. tuberculosis*. Чувствительность и специфичность метода составляет 93,3% и 100,0% соответственно [12, 21]. Совпадение результатов с бактериологическим определением чувствительности к фторхинолонам в респираторном материале составляет 93,3%, в культурах – 98,2% [21].

Тест «GenoType MTBDRsl» позволяет определять лекарственную чувствительность *M. tuberculosis* к фторхинолонам по анализу 6 мутаций в гене *gyrA*, к аминогликозидам по 2 мутациям в гене rrs и этамбутолу по 2 мутациям в гене *embB*. Чувствительность и специфичность теста по данным F. Brossier и соавт. (2010) 87,0% и 96,0% для фторхинолонов; 100,0% для амикацина; 77,0% и 100,0% для канамицина; 80,0% и 98,0% для капреомицина и 57,0% и 92,0% для этамбутола соответственно [23].

Молекулярно-генетические технологии, основанные на методе гибридизационного анализа на стрипах, или молекулярные биочипы обладают важными преимуществами, поскольку позволяют анализировать одновременно большинство или все известные мутации, связанные с развитием устойчивости *M. tuberculosis* к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, аминогликозидам и др. препаратам.

Для молекулярного определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к фторхинолонам и аминогликозидам с помощью данных тестов можно проводить анализ только генов *gyrA* и *rrs* соответственно, что недостаточно, так как приводит к получению ложноотрицательных результатов. Избежать это можно, изучая и другие гены (*gyrB, eis*), мутации в которых также ответственны за формирование лекарственной устойчивости к этим группам препаратов.

В Центре было также проведено исследование по анализу мутаций в генах *gyrA* с помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП-2» и *gyrB* методом конформационного полиморфизма длин одноцепочечных фрагментов (SSCP). В случае обнаружения конформационного отличия на электрофореграмме анализируемого образца от контроля (чувствительный штамм $H_{37}Rv$) проводили секвенирование. Исследования подтвердили, что

значительное количество мутаций сосредоточено в гене *gyrA* и в меньшем проценте случаев в *gyrB*. Несмотря на это, исследование одновременно двух генов необходимо для ускоренного и более точного молекулярного определения лекарственной чувствительности МБТ к фторхинолонам, что в свою очередь значительно повышает корреляцию результатов с данными микробиологических исследований [12].

На сегодняшний день единственной доступной коммерческой тест-системой, позволяющей выявлять мутации в генах, ответственных за устойчивость *M. tuberculosis* к инъекционным ПТП резервного ряда, является GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience, Германия), однако с ее помощью можно определить только замены A1401G и G1484T в гене *rrs*.

В Центре анализ мутаций в гене *rrs* проводили с помощью GenoType MTBDRsl, промоторную область гена *eis* изучали с помощью метода SSCP. Для определения типа мутаций в *eis* проводили секвенирование тех образцов ДНК, в которых на электрофореграмме были выявлены конформационные отличия от контроля (чувствительный штамм $H_{37}Rv$). Все изоляты, устойчивые к капреомицину, содержали мутацию A1401G в *rrs* гене. Изоляты с генотипами A1401G, G10A в обоих генах были также устойчивыми к обоим препаратам. Установлена абсолютная перекрестная устойчивость культур к канамицину и капреомицину с заменой A1401G в *rrs* гене. В то же время кросс-резистентность между этими препаратами не наблюдалась в изолятах с мутациями в промоторной области гена *eis* [12].

В итоге молекулярный анализ промоторной области гена *eis M. tuberculosis* позволил идентифицировать 26,0% изолятов, устойчивых к канамицину, дополнительно к 74,0% изолятам с мутациями в гене *rrs*. Можно с уверенностью сказать, что промоторная область гена *eis* является перспективным молекулярным маркером устойчивости *M. tuberculosis* к канамицину, а исследование только гена *rrs* не позволяет получить полностью достоверную информацию о наличии устойчивости к этому препарату.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что молекулярно-генетические технологии вошли в лабораторную диагностику туберкулёза и являются в настоящее время неотъемлемой частью «микобактериологических» исследований. За относительно короткий период с начала применения первых молекулярных диагностикумов на основе метода ПЦР, позволяющих быстро (в течение нескольких часов) выявлять *M. tuberculosis* непосредственно в диагностическом материале пациента и проводить внутривидовую идентификацию, были внедрены новые молекулярные технологии – биологические микрочипы, ПЦР в реальном времени и ряд других методов. С их помощью решают более сложные задачи, в частности выявление устойчивых штаммов возбудителя к противотуберкулёзным препаратам и видовую идентификацию нетуберкулёзных микобактерий. Кроме того, с развитием роботизированной техники и компьютерных технологий появляются более сложные приборы, позволяющие минимизировать ручной труд и тем самым повысит качество исследований.

Заключение

Сегодня существуют серьезные возможности, как для «этиологической» диагностики туберкулёза и микобактериозов, так и для определения лекарственной чувствительности возбудителей этих заболеваний. В плане диагностики туберкулёза в настоящее время во многих лабораториях практически отказываются от культивирования микобактерий на плотных средах и используют для этих целей автоматизированные системы с жидкими средами. Если речь идет о мокроте и большинстве других видов биологического материала – это BACTEC 960, а крови – в первую очередь, BACTEC 2050 (реже VersaTREK).

Для идентификации *M. tuberculosis* сегодня, наряду с бактериоскопией, используют различные молекулярно-генетические методы, которые часто позволяют обнаружить микобактерии не только после получения культуры, но и сразу в клиническом материале (мокроте и др.). Подобным же образом идентифицируют и нетуберкулёзные микобактерии. Иммунологические методы, в первую очередь серологические (определение антигенов и антител), сегодня, несмотря на очень большую историю их использования, не находят существенного применения из-за невысокой специфичности и/или чувствительности (в разных ситуациях). Клеточные тесты *in vitro*, основанные, главным образом, на оценке продукции ИФН-γ, с использованием антигенов, специфических для *M. tuberculosis*, в настоящее время находят свою нишу – в первую очередь, в тех ситуациях, когда может быть высказано предположение о латентной туберкулёзной инфекции .

Что касается определения лекарственной чувствительности микобактерий, то сегодня, ранее широко применявшиеся культуральные (в плотных средах) и биохимические методы в крупных, хорошо оснащенных лабораториях практически не используют. Лекарственную чувствительность, как правило, определяют на жидких средах (в автоматизированных системах). Среди таких методов, в первую очередь, тест-система Sensititre (MycoTB), основанная на микроразведениях. Подобную же тест-систему используют и для определения лекарственной чувствительности нетуберкулёзных микробактерий. Широкое применение сегодня находят молекулярно-генетические методы оценки ЛЧ. Для препаратов I ряда – это «ТБ-БИОЧИП-1» и «GeneXpert MBT/RIF», а для резервных, в том числе фторхинолонов и аминогликозидов – «ТБ-БИОЧИП-2» и «GenoType MTBDRsl».

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
2. Дорожкова И.Р., Фрейман Г.Е., Мороз А.М. Централизованная микобактериологическая лаборатория – необходимый компонент фтизиатрической службы крупных городов России // Пробл. туб.– 2007. – №10. – С. 40-43.
3. Дорожкова И.Р., Фрейман Г.Е., Макарова М.В., Литвинов В.И. Микробиологические исследования во фтизиатрии и централизованная микобактериологическая служба // В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе / Под ред. В.И.Литвинова, А.М.Мороза, – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2013. – С. 45-79.
4. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулёзная инфекция. – М.:Медицина. – 1984. – 224 с.
5. Исаева Ю.Д., Крылова Л.Ю., Макарова М.В., Букатина А.А., Гикало М.Б. Сравнительное изучение определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и других культуральных методов // В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе / Под ред. В.И.Литвинова, А.М.Мороза, – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2013. – С. 111-120.
6. Исаева Ю.Д., Крылова Л.Ю., Букатина А.А., Макарова М.В., Мороз А.М. Выявление Mycobacterium tuberculosis с широкой лекарственной устойчивостью // В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе / Под ред. В.И.Литвинова, А.М.Мороза, – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2013. – С. 121-141.
7. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулёзные микобактерии. – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2008. – 254 с.
8. Литвинов В.И. Латентная туберкулёзная инфекция – иммунологические и другие аспекты//Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – М. – 2011. – т.15. – № 1. – С. 17-31.
9. Литвинов В.И., Куликовская Н.В., Ванеева Т.В. Иммунодиагностика туберкулёза. Современные методы выявления антигенов и антител. Проточная цитометрия // В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе / Под ред. В.И.Литвинова, А.М.Мороза, – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2013. – С. 201-225.
10. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулёзные микобактерии и диагностика микобактериозов // В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе / Под ред. В.И.Литвинова, А.М.Мороза, – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2013. – С. 257-280.
11. Митинская Л.А. Туберкулёз у детей. – М.:ЗАО «Кудесники». – 2004. – 196 с.
12. Носова Е.Ю., Краснова М.А., Букатина А.А., Гикало М.Б. Молекулярно-генетические исследования в лабораторной диагностике туберкулёза и определение лекарственной чувствительности Mycobacterium tuberculosis //В кн.: Лабораторные исследования при туберкулёзе / Под ред. В.И.Литвинова, А.М.Мороза, – М.:ЗАО «Информационные технологии в медицине» – 2013. – С. 142-169.
13. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.:Мед. пресса. – 2005. – 224 с.
14. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста «ДИАСКИНТЕСТ®» при туберкулёзной инфекции у детей и подростков // Пробл. туб. и болезней легких. – М. – 2010. – №1. – С. 10-15.
15. Степаншина В.Н., Низова А.В., Мухина Т.Н. и др. Определение критических концентраций канамицина, капреомицина и офлоксацина, используемых для оценки лекарственной чувствительности Mycobacterium tuberculosis методом абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна-Йенсена // Методические рекомендации. ФГУН ГНЦПМБ. М. – 2009. – 12 с.
16. Ahmad S. Pathogenesis, immunology and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection // Clinical and Developmental Immunology. – 2010. – P. 1-17.
17. Al-Orainey I. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? // Ann. Thorac. Med. – 2009. – V. 4(1). – P. 5-9.
18. Altet-Gomez N., De Souza-Galvao M., Latorre I. et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test // Eur. Respir. J. – 2011. – V. 5. – P. 1166-1174.
19. American Thoracic Society Target tuberculin Testing and treatment of latent tuberculosis infection MMWR Recommend Rep. – 2000. – V. 49. – P. 1-51.
20. Andersen P., Doherty T., Pai M. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be oredicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – V. 13. – P. 175-182.
21. Antonova O., Gryadunov D., Lapa S. et al. Detection of mutations in Mycobacterium tuberculosis genome determining resistance to fluoroquinolones by hybridization on biological microchips. //Bull Exp Biol Med. – 2008. – V. 145. – P. 108-13.
22. Bergamini B., Losi M., Vaienti F. et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents // Pediatrics. – 2009. – V. 123. – P. 419-424.
23. Brossier F., Veziris N., Aubry A., et al. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis complex isolates.// J. Clinic. Microbiol. – 2010. – V. 48. – P. 1683-1689.
24. Carrara S., Vincenti D., Petrosillo N. et al. Use of a T-cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy // Clin. Infect. Dis. – 2004. – V. 38. – P. 754–756.
25. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition // CLSI document M24-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2011.
26. Farmer P., Bayona J., Becerra M. et al. The dilemma of MDR-TB in the global era // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – V. 2. – P. 869-876.
27. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculousis mycobacterial diseases // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – V. 175. – P. 367-416.
28. Hall L., Jude K., Clark S. et al. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex for first and second line drugs by broth dilu-tion in a microtitre plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – V. 24(52). – P. 3094. doi: 10.3791/3094.

29. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – V. 25. – P. 283-295.

30. Hussain R., Talat N., Shahid F. et al. Longitudinal tracking of cytokines after acute exposure to tuberculosis: association of distinct cytokine patterns with protection and disease development // Clin. Vaccine Immunol. – 2007. – V. 14. – P. 1578-86.

31. Krüüner A., Yates M., Drobniewski F. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentration of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of Mycobacterium tuberculosis // Clinical Microbiology. – 2006. – V. 44(3). – P. 811–818.

32. Laal S., Skeyiky Y. Immune based metods // In: Tuberculosis and the tubercle bacillus. Cole S. (ed). – ASM press, Vashington, DC. – 2005. –P. 71-83.

33. Latorre I., De Souza-Galvao M., Ruiz-Manzano J. et al. Quantitative evaluation of T-cell response after specific antigen stimulation in active and latent tuberculosis infection in adults and children // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – V. 65. – P. 236-246.

34. Leung W., Law K., Leung V. et al. Comparison of intracellular cytokine flow cytometry and an Enzyme immunoassay for evaluation of cellular immune response to active tuberculosis // Clinical and Vaccine Immunologu. – Mar. – 2009. – P. 344 – 351.

35. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med. – 2007. – V. 146. – P. 340-354.

36. NCCLS. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved standard- second edition. CLAI document M24-A2, Wayne, Pa. – 2011.

37. Rüsch-Gerdes S., Pfyffer G., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials // Clinical Microbiology. – 2006. – V. 44(3). – P. 688–692.

38. Steingart K., Henry M., Laal S. et al. A systematic revew of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis extrapulmonary tuberculosis // Thorax. – 2007. – V. 62. – P. 911-918.

39. Wallace R., Glassroth J., Griffith D. et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria (American Thoracic Society Statement) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – V. 156. – P. 1-25.

40. Winthrop K. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: an epidemiologist`s view // Future Microbiol. – 2010. – V. 5(3). – P. 343 –345.

41. Woo P., Lau S., Teng J. et al. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories // Clin Microbiol Infect. – 2008. – V. 14. – P. 908-934.

42. Wood R., Racow K., Bekker L. et al. Lipoarabinomannan in urine during tuberculosis treatment: association with host and pathogen factors and mycobacteriuria//BMC Infect Dis. – 2012. – V. 12. – p 47-62.

Сведения об авторе

Литвинов Виталий Ильич *– научный руководитель Государственного казенного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, дом 10

Тел. (499) 268-00-05. Факс (499) 785-20-82

e-mail: mnpcbdir2012@yandex.ru

УДК 616.24-002.5-084

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТЕСТА С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ, СОДЕРЖАЩИМ БЕЛОК ESAT6–CFP10, У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Л.В. Слогоцкая[1, 2], О.Ю. Сенчихина[1], Е.М. Богородская[1, 2]

Sensitivity of the test with the tuberculosis allergen, containing recombinant protein ESAT6–CFP10, in new cases of tuberculosis in children and adolescents in Moscow.

Slogotskaya L.V., Sentchichina O.Yu., E.M. Bogorodskaya

Всего в городе Москве в 2012 г. был выявлен 521 больной туберкулёзом среди детей и подростков (58,2% – постоянные жители Москвы, 41,8% – приезжие). Изучены пути и особенности выявления туберкулёза, соотношение положительных и отрицательных результатов пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) у заболевших; оценены возможные причины отрицательных реакций.

Большинство детей, как среди постоянных жителей, так и среди приезжих выявлены при массовой туберкулинодиагностике с последующей постановкой кожной пробы с АТР. Однако среди приезжих доля выявленных таким образом больше, чем у москвичей (79,4 и 65,7% соответственно, p<0,001). Среди подростков, в отличие от детей, значительно большую долю составили выявленные при обращении за медицинской помощью (почти все в стационарах): 20,7% против 1,7%. Отмечена высокая чувствительность кожной пробы с АТР у больных туберкулёзом детей и подростков (в целом 96,5%, 95%ДИ 94,5, 97,8%), что соответствует чувствительности пробы Манту.

Отрицательные результаты пробы с АТР отмечены при массивной инфекции у детей раннего возраста и на фоне иммуносупрессивной терапии, а также в тех случаях, когда процессы выявлены уже в стадии обратного развития (кальцинации) и при осложнениях БЦЖ-вакцинации.

Ключевые слова: *туберкулёз, дети, подростки, выявление, диагностика, кожная туберкулиновая проба, аллерген туберкулёзный рекрмбинантный.*

In Moscow in 2012, 521 children and adolescents were identified with tuberculosis (58,2% – Moscow citizens, 41.8% – migrants). We studied the way and details of the TB detection, the ratio of positive and negative Mantoux test and with recombinant tuberculosis allergen (ATP) of the patients, assessed the possible causes of adverse reactions.

Most of children, including the migrants, who were detected by mass tuberculin testing followed by skin test with the ATP. However, the number immigrants with TB, who were identified this way, more than permanent Moscow citizens (79.4 and 65.7%, respectively, p<0.001). Among adolescents, unlike children, a great number of patient with TB were identified while seeking for medical help (mostly as in-patients): 20.7% vs 1.7%. The high sensitivity of the skin test with ATP in children and adolescents (96.5% overall, 95%CI 94.5%, 97.8%), corresponds to the sensitivity of the Mantoux test. The negative results of tests with the ATP marked by a massive infection in infants, in immunocompromised persons and also in cases where the processes already identified in the phase of an involution (calcification) and during complications of the BCG vaccination.

Key words: *tuberculosis, children, adolescents, case detection, diagnostic, tuberculin skin test, tuberculosis recombinant allergen.*

Более 100 лет в качестве метода массовой туберкулинодиагностики у детей и подростков используют внутрикожную туберкулиновую пробу Манту (в России – вариант с 2ТЕ ППД-Л). Пробу Манту в основном применяют для выявления туберкулёзной инфекции, однако из-за низкой специфичности пробы вследствие перекрестной сенсибилизации с вакцинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis BCG*), возникают трудности в ее интерпретации. Реакция на туберкулин не всегда позволяет дифференцировать лиц, впервые инфицированных микобактерией туберкулёза (МБТ) или ранее перенесших заболевание, больных локальными формами туберкулёза, вакцинированных БЦЖ. У всех перечисленных лиц

[1] *ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»,*
[2] *ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии*

Таблица 1. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков – постоянных жителей Москвы

Каналы выявления		Дети					Подростки				
		М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего
Из VI группы диспансерного наблюдения		0	20	0	0	20	0	1	0	0	1
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту		0	3	0	0	3	1	0	0	0	1
Из IV группы диспансерного учета		0	39	1	0	40	1	9	0	0	10
Из «0» группы диспансерного наблюдения		1	17	0	0	18	0	2	0	0	2
При плановых профилактических осмотрах		2	159	3	0	164	1	30	1	0	32
При обращении за медицинской помощью/ при обследовании в стационаре		0	4	0	0	4	0	7	0	0	7
Всего	Абс.	3	242	4	0	249	3	49	1	0	53
	%	1,2	97,2	1,6	-	100,0	5,6	92,5	1,9	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)
А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

положительная проба Манту может сохраняться на протяжении многих лет [3, 28, 19]. Как следствие, происходит либо гипердиагностика туберкулёзной инфекции и необоснованное назначение превентивной терапии, либо недооценка положительных реакций, которые принимают за проявления поствакцинальной аллергии. В результате, у многих детей и подростков туберкулёз выявляют поздно, часто в стадии уже начавшейся кальцинации [1, 4, 5]. Впервые инфицированные лица, выявленные благодаря виражу туберкулиновой реакции, подвержены высокому риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2-5% лиц, находящихся в контакте с больными туберкулёзом, заболевание развивается в 80% случаев в течение одного-двух лет после инфицирования [30, 31, 32, 34].

Важным этапом в совершенствовании методов диагностики туберкулёза стало изучение и расшифровка генома МБТ, что позволило выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis BCG* и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. В частности, в геноме *M. tuberculosis* обнаружен участок RDI (region of difference), содержащий гены, которые кодируют секрецию белков CFP10 и ESAT6. Данные белки экспрессируются на поверхности микобактериальной клетки при ее размножении и определяют вирулентные свойства МБТ. Подобный участок отсутствует в геноме *M. bovis BCG* и большинства нетуберкулёзных микобактерий [21, 23, 35]. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов in vitro, основанных на продукции гамма-интерферона (ИНФ-γ) в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA–Interferon–Gamma Release Assays) [7, 15]. Тесты показали почти 100% специфичность, но довольно низкую чувствительность – около 80% [6, 24, 25, 29].

Авторы некоторых руководств предполагают, что тесты IGRA могут заменить туберкулиновую пробу [26], тогда как другие – предлагают вначале назначать туберкулиновую пробу, а затем тесты IGRA для подтверждения результатов. Действительно, в последнем анализе руководств по использованию IGRA (в т.ч. Канады, Великобритании, Италии, Германии, Швейцарии, Нидерландов, Кореи и Норвегии) показано, что двухэтапный метод диагностики является наиболее рекомендуемым во всем мире [36]. Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ [8, 35, 33, 11], иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции [9, 12, 13, 22, 27].

Результаты применения тестов IGRA в детской популяции являются неоднозначными из-за того, что подтверждение или исключение локальной формы туберкулёза у детей является трудной задачей [10, 17]. По данным B. Kampmann и соавт. [20], показатели чувствительности при активном туберкулёзе у детей составили от 58% до 80%. По их мнению, тесты не идентифицируют заболевание у значительной части детей. Но отрицательные результаты тестов – туберкулиновых и IGRA – позволят с достоверностью 95% исключить наличие туберкулёзной инфекции [14, 18].

Таким образом, имеющейся на сегодня информации недостаточно для оценки чувствительности, специфичности и воспроизводимости тестов IGRA у детей.

Тесты IGRA будут наиболее полезны в популяциях, иммунизированных вакциной БЦЖ, поскольку именно здесь необходима их высокая специфичность. Так, в 12 исследованиях, включивших 12728 чел., иммунизированных вакциной БЦЖ в возрасте двух лет и старше, вакцинный штамм (*M.bovis BCG*) был ответственен за положительный результат туберкулино-

Таблица 2. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков – приезжих

Каналы выявления		Дети					Подростки				
		М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего
Из VI группы диспансерного наблюдения		0	9	0	0	9	0	1	0	0	1
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Из IV группы диспансерного учета		1	14	0	0	15	0	4	0	0	4
Из «0» группы диспансерного наблюдения		0	8	0	0	8	0	1	0	0	1
При плановых профилактических осмотрах		5	130	0	0	135	1	20	0	0	21
При обращении за медицинской помощью / при обследовании в стационаре		0	3	0	0	3	0	12	0	0	12
Всего	Абс.	6	164	0	0	170	1	38	0	0	39
	%	3,5	96,5	-	-	100,0	2,6	97,4	-	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)
А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

вого кожного теста в 40% всех случаев, а при оценке его через 10 лет после иммунизации – в 20% случаев [16].

Однако высокие материальные затраты, необходимость специально оборудованной лаборатории и внутривенных манипуляций, особые требования к соблюдению предосторожностей для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих ИНФ-γ, не позволяют использовать данный метод для массовой диагностики.

Решением проблемы стало внедрение кожного теста с белками CFP10 и ESAT6. В России был разработан препарат Диаскинтест®, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, продуцируемых *Echerichia coli*, – BL21(DE3)/pCFP-ESAT, предназначенный для постановки внутрикожной пробы [2].

Цель исследования

Изучение чувствительности пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10 у впервые выявленных больных туберкулёзом детей и подростков, зарегистрированных в 2012 году в г. Москве.

Для достижения поставленной цели были изучены каналы выявления туберкулёза у детей и подростков, уточнены особенности выявления туберкулёза у постоянных жителей Москвы и приезжих, определено соотношение положительных и отрицательных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) у заболевших детей и подростков, а также оценены возможные причины отрицательных результатов пробы Манту и/или АТР.

Материалы и методы

Всего в г. Москве в 2012 г. был выявлен 521 больной туберкулёзом в возрасте до 18 лет, из них 303 (58,2%) постоянных жителя Москвы и 218 (41,8%) приезжих. Возрастной состав заболевших постоянных жителей был следующим: 0-4 года – 46 чел. (15,2%), 5-6 лет – 50 (16,5%) и 7-14 лет – 154 (50,8%), подростки – 53 (17,5%); среди приезжих: 0-4 года – 38 чел. (17,4%), 5-6 лет – 17 (7,8%) и 7-14 лет – 121 (55,5%), подростки – 42 (19,3%).

Показатели заболеваемости составили: детей и подростков (постоянных жителей) – 16,1, в том числе детей 15,2; территориальная заболеваемость, соответственно, 27,7 и 26,0 на 100 тысяч населения соответствующего возраста.

Выявленными при профилактических осмотрах можно считать как выявленных непосредственно после туберкулинодиагностики с последующей постановкой пробы с АТР, так и лиц, предварительно зачисленных в диспансерные группы наблюдения и учета (VI, IV, «0»). Однако эти группы были специально выделены для более точного понимания каналов выявления.

511 детям и подросткам были поставлены пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР, содержащим белок ESAT6-CFP10 в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл. Пробы были сделаны как амбулаторно при плановой туберкулинодиагностике, так и в стационаре (у выявленных при обращении за медицинской помощью). При оценке реакции на введение АТР пробу расценивали как отрицательную при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии, как сомнительную – при наличии только гиперемии любого размера, как положительную – при наличии инфильтрата любого размера.

Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel for Windows XP. Использовали критерии описательной статистики; для оценки обобщаемости отдельных показателей наряду с расчетом частоты

Таблица 3. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков в целом

Каналы выявления		Дети и подростки				
		М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего
Из VI группы диспансерного наблюдения		0	31	0	0	31
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту		1	3	0	0	4
Из IV группы диспансерного учета		2	66	1	0	69
Из «0» группы диспансерного наблюдения		1	28	0	0	29
При плановых профилактических осмотрах		9	339	4	0	352
При обращении за медицинской помощью / при обследовании в стационаре		0	26	0	0	26
Всего	Абс.	13	493	5	0	511
	%	2,5	96,5	1,0	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)
А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

(в %) определяли 95% доверительный интервал (95%ДИ); статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Проанализированы все случаи (521 чел.) впервые выявленного туберкулёза у детей и подростков на территории г. Москвы, сформировавшие показатель территориальной заболеваемости в 2012 г. Изучены пути и особенности выявления туберкулёза, соотношение положительных и отрицательных результатов пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) (таблицы 1-4).

В статистической форме 33 относительно методов выявления есть строка: «с применением туберкулинодиагностики», содержащая подраздел «в том числе аллергена туберкулёзного рекомбинантного». Данный подраздел отражает только количество положительных реакций на пробу с АТР, но это не означает, что у остальных детей, выявленных при туберкулинодиагностике, были отрицательные реакции – так как до настоящего времени не все дети охвачены исследованием кожной реакции на АТР.

Большинство **детей**, как среди постоянных жителей, так и среди приезжих выявлены при массовой туберкулинодиагностике с последующей постановкой кожной пробы с АТР. Однако среди приезжих доля выявленных больных двумя пробами достоверно больше (p<0,001), чем у москвичей: 79,4% (95%ДИ 73,3, 85,5%) и 65,9% (95%ДИ 60,0, 71,8%) соответственно.

Это объясняется тем, что приезжим (особенно мигрантам из стран СНГ и лицам БОМЖ) пробы были поставлены впервые в жизни. Москвичи же, в большем проценте случаев, выявлены из групп риска, наблюдаемых в противотуберкулёзном диспансере. Так, 8,0% заболевших состояли в подгруппах VI группы диспансерного учета (взятые под наблюдение по результатам пробы Манту с нарастанием чувствительности к туберкулину, «виражом» туберкулиновых проб и гиперергической чувствительностью), диагноз туберкулёза им был установлен после проведения в последующем пробы с АТР; среди приезжих таких пациентов было 5,3%. Проба с АТР могла быть положительной изначально – при постановке на диспансерный учет (при отсутствии локальных изменений в лёгких ребенка наблюдали в группах риска), а могла появиться уже в процессе наблюдения. Положительный результат этой пробы регламентирует углубленное лучевое обследование, включая компьютерную томографию (КТ), в результате чего выявляли локальные изменения, позволившие установить диагноз туберкулёза.

Среди заболевших москвичей 16,1% наблюдали по поводу контакта с больным туберкулёзом (IV группа диспансерного учёта). Приезжих в этой группе наблюдали реже (8,8%, p<0,01), при этом больной ребенок зачастую оказывался маркером наличия туберкулёза у взрослых из его окружения.

Отдельно выделили группу лиц, длительно наблюдаемых с монотонно положительными результатами пробы Манту. Среди заболевших москвичей эта группа составила 1,2%. У приезжих детей судить о предшествующих пробах не удалось из-за отсутствия медицинской документации.

При обращении за медицинской помощью выявлено 1,6% москвичей и 1,8% приезжих. Из «0» группы диспансерного наблюдения выявлено 7,2% москвичей и 4,7% приезжих. В целом, из состоявших в диспансерных группах наблюдения и учета детей выявлено 32,5% заболевших москвичей и 18,8% приезжих, различия достоверны (p=0,003).

Среди **подростков** соотношение различных каналов выявления несколько иное. Среди них значительно большую долю,

Таблица 4. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков (без разделения на москвичей и приезжих)

Каналы выявления		Дети					Подростки				
		М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего
Из VI группы диспансерного наблюдения		0	29	0	0	29	0	2	0	0	2
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту		0	3	0	0	3	1	0	0	0	1
Из IV группы диспансерного учета		1	53	1	0	55	1	13	0	0	14
Из «0» группы диспансерного наблюдения		1	25	0	0	26	0	3	0	0	3
При плановых профилактических осмотрах		7	289	3	0	299	2	50	1	0	53
При обращении за медицинской помощью / при обследовании в стационаре		0	7	0	0	7	0	19	0	0	19
Всего	Абс.	9	406	4	0	419	4	88	1	0	92
	%	2,1	96,9	1,0	-	100,0	4,3	95,6	1,1	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)
А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

по сравнению с детьми, составляют выявленные при обращении за медицинской помощью: 20,7% и 1,7% соответственно (p<0,01), причем среди москвичей при обращении выявлено 13,2%, а среди приезжих – 30,7% (различия достоверны, p=0,04).

У подростков достоверно чаще выявляли эпидемически более значимые формы туберкулёза, чем у детей. В целом, бактериовыделение обнаружено у 18,95% подростков и 1,4% детей (p=0,0001). Среди приезжих – соответственно у 23,8% и 2,84% (p=0,0001), среди москвичей – у 15,1% и 0,4% (p=0,002).

Так же, как среди детей, и по тем же причинам, среди подростков-москвичей из групп, наблюдаемых по поводу контакта с больным туберкулёзом, выявлена большая доля лиц, чем среди приезжих: 18,8% и 10,3% соответственно, хотя различия недостоверны из-за небольших абсолютных значений.

Из состоявших в VI группе диспансерного учета выявлено 1,9% москвичей и 2,6% приезжих; из «0» группы – 3,8% и 2,6% соответственно (p>0,05).

В целом, из зачисленных в диспансерные группы подростков выявлено 24,5% заболевших москвичей и 15,5% приезжих (из-за малых чисел различия статистически недостоверны).

Соотношение реакций на кожные пробы

Практически всем москвичам были сделаны пробы Манту и пробы с АТР. У одного ребенка имелось противопоказание в виде тяжёлого атопического дерматита, а выраженная иммуносупрессия (количество CD4+ Т-лимфоцитов составляло 24 в 1 мкл) сделала нецелесообразным проведение лабораторного теста IGRA.

Среди приезжих одному ребенку трехмесячного возраста пробы также не были сделаны: у его матери в послеродовом периоде выявлен туберкулёз легких с бактериовыделением, а у самого ребенка – генерализованный туберкулёз с поражением внутригрудных и периферических лимфатических узлов (ЛУ), диагноз подтвержден бактериологически (МБТ получены из отделяемого свища периферического лимфоузла).

О восьми приезжих детях, учтенных при формировании показателя заболеваемости, нет данных, поскольку они были выявлены в городских стационарах, получили лечение либо в туберкулёзных больницах г. Москвы, либо в детских туберкулёзных отделениях федеральных НИИ, а после выписки родители отвезли их по месту жительства для продолжения лечения – в субъекты Российской Федерации или в страны СНГ.

Таким образом, были изучены результаты проб у 511 детей и подростков. Соотношение различных вариантов реакций представлены в таблице 1 (отдельно у детей и подростков жителей Москвы), таблице 2 (у приезжих), таблице 3 (всех вместе детей и подростков) и таблице 4 (москвичей и приезжих – отдельно у детей и подростков).

Как видно из первой таблицы, у детей сочетание положительного результата пробы Манту и отрицательного результата пробы с АТР (М+А-) составило всего 1,2%. Положительные результаты обеих проб (М+А+) отмечены у 97,2% (95%ДИ 94,2, 98,8%), отрицательные результаты обеих проб (М-А-) – у 1,6%. Ни у кого не было сочетания положительной пробы с АТР и отрицательной пробы Манту (А+М-). У подростков результаты проб существенно не отличались. Положительные реакции на обе пробы составили 92,5% (95%ДИ 81,6, 97,5). Таким образом, у заболевших туберкулёзом детей и подростков жителей Москвы чувствительность пробы с АТР составила 97,2% и 92,5%, соответственно (различия недостоверны, p=0,098).

Среди приезжих лиц с отрицательными результатами обеих проб (М-А-) или сочетания М-А+ не было. Положительные результаты обеих проб отмечены у детей в 96,5%, у подростков – в 97,4% (p=0,78).

Если суммировать результаты проб у всех заболевших туберкулёзом детей и подростков (табл. 3), то частота положительных реакций на пробу с АТР составит 96,5% (у 493 из 511 обследованных) (95%ДИ 94,5, 97,8%).

О чувствительности теста у больных туберкулёзом можно говорить с достоверностью только при надежно верифицированном диагнозе. Если у взрослых для верификации диагноза чаще всего служит бактериовыделение, то у детей этот критерий обнаруживается редко. Тем не менее, мы проанализировали случаи отрицательных реакций на пробу с АТР и попытались объяснить их причину.

Случаи сочетания положительной пробы Манту и отрицательной пробы с АТР (М+А-) у мигрантов из стран СНГ:

1. Ребенок Д.Б., 3 года 8 мес., из очага смерти больного с бактериовыделением, ранее у фтизиатра не наблюдался, после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе уплотнения и кальцинации.

2. Ребенок К.З., 7 лет, ранее у фтизиатра не наблюдался; после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен очаговый туберкулёз лёгких в фазе уплотнения и кальцинации.

3. Ребенок К.А., 11 лет, из очага смерти больного с бактериовыделением, ранее у фтизиатра не наблюдался, после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации.

4. Ребенок А.Р., 7 лет, у фтизиатра не наблюдался; после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен очаговый туберкулёз лёгких в фазе уплотнения (у отца ребенка при обследовании выявлены остаточные туберкулёзные изменения).

В этих случаях можно с большой долей вероятности говорить о финальной стадии заболевания, завершившейся уплотнением и кальцинацией бывших туберкулёзных изменений, которые были ошибочно квалифицированы как случаи активного туберкулёза, т.е. имели место случаи гипердиагностики туберкулёза. Подобные случаи требуют детального разбора на врачебной комиссии.

Случаи внелегочного туберкулёза при сочетании положительной пробы Манту и отрицательной пробы с АТР (М+А-):

1. Ребенок В.А., 1 год 6 мес., вакцинирован БЦЖ-М в роддоме. Взят на учет с оститом проксимального отдела плечевой кости, оперирован в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии, методом ПЦР в операционном материале обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*. Культура МБТ не была идентифицирована, поэтому не был исключен БЦЖ-остит.

2. Ребенок Л.С., 6 лет, вакцинирован БЦЖ-М (но кожный знак отсутствует), в трехлетнем возрасте отмечено появление выраженной положительной пробы Манту (папула 16 мм), затем – снижение чувствительности к туберкулину (папула 5 мм). Взят на учёт с диагнозом: туберкулёз периферических лимфатических узлов.

***Случаи сочетания отрицательной пробы Манту и отрицательной пробы с АТР (М-А-)*:**

1. Ребенок А.А., 5 мес., вакцинация БЦЖ не проведена из-за отвода по медицинским показаниям, взят на учет по поводу контакта с больными деструктивным туберкулёзом легких с бактериовыделением отцом и бабушкой; выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов.

2. Ребенок С.А., 1 год 7 мес., вакцинирована БЦЖ-М (но кожный знак отсутствует), из двойного контакта с родственниками, больными туберкулёзом с бактериовыделением (дед и дядя); выявлена в стационаре с диагнозом: туберкулёзный менингоэнцефалит, туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации;

3. Ребенок Ч.А., 13 лет, страдает ювенильным ревматоидным артритом, получает иммуносупрессивную терапию; результаты пробы Манту были отрицательными с 2009 по 2012 г., проба с АТР впервые проведена в 2012 г. При КТ органов грудной клетки выявлен первичный туберкулёзный комплекс в фазе инфильтрации.

По-видимому, в этих случаях можно говорить об отсутствии иммунного ответа на заболевание. Это может быть связано с первичным массивным инфицированием (первичной массивной суперинфекцией), когда сразу после рождения дети попали в очаг туберкулёзной инфекции, и при постоянной бактериальной нагрузке иммунная система не успела отреагировать должным образом. В последнем случае причиной анергии явилась иммуносупрессия в результате лечения ревматологического заболевания.

Ещё один случай относится, скорее, к отсутствию активного туберкулёзного процесса: ребенок К.Н., 10 лет, выявлен в общесоматическом стационаре и с подозрением на туберкулёзный спондилит направлен в Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, где получил комплексное лечение, включая хирургическое. После возвращения в г. Москву взят на диспансерный учет с диагнозом: туберкулёзный спондилит, состояние после оперативного вмешательства. В конце курса химиотерапии ему были сделаны пробы Манту и с АТР, которые дали отрицательный результат.

Обращает на себя внимание, что даже при сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции 4А стадии отмечаются положительные результаты обеих проб.

1. Ребенок Д.С., 5 лет, контакт с больными туберкулёзом не установлен, при плановом обследовании выявлена выраженная положительная проба Манту (папула 15 мм), реакция на пробу с АТР гиперергическая (папула 20 мм с везикуло-некротической реакцией); при детальном лучевом обследовании выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов.

2. Ребенок П.Т., 13 лет. Мать ребенка умерла от ВИЧ-инфекции, у ребенка ВИЧ-инфекция 4А стадии диагностирована в возрасте 6 лет. С первого года жизни и до пятилетнего возраста результаты пробы Манту были отрицательными, затем в течение пяти лет по неизвестным причинам пробу не делали. При плановом обследовании выявлена выраженная положительная проба Манту (папула 16 мм), реакция на пробу с АТР гиперергическая (папула 21 мм с везикулами); при детальном лучевом обследовании установлен диагноз: первичный туберкулёзный комплекс.

Выводы

1. Большинство заболевших туберкулёзом детей и подростков выявлены при профилактических осмотрах с применением двух проб: Манту и с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (68,9%). Доля лиц, выявленных из диспансерных групп риска, составила 26,0%.

2. Большинство детей, как среди постоянных жителей, так и среди приезжих выявлены при массовой туберкулинодиагностике с последующей постановкой кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. Среди приезжих доля выявленных таким образом достоверно больше, чем среди москвичей (79,4% и 65,7% соответственно, $p<0,001$).

3. Среди подростков соотношение различных каналов выявления отличается от такового у детей. Среди них значительно большую долю, по сравнению с детьми, составляют выявленные при обращении за медицинской помощью (почти все – в стационарах): соответственно 20,7% и 1,7% ($p<0,01$).

4. Результаты исследования свидетельствуют о высокой чувствительности кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным у больных туберкулёзом детей и подростков, равной в целом 96,5% (95%ДИ 94,5, 97,8%). Однако, у пробы Манту чувствительность не ниже.

5. Отрицательные реакции (отрицательная анергия) на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным отмечены на фоне ранней массивной суперинфекции у детей раннего возраста или на фоне длительной иммуносупрессивной терапии.

6. Отрицательные реакции на аллерген туберкулёзный рекомбинантный омечены при туберкулёзе в фазе рассасывания, уплотнения и кальцинации, что свидетельствует о завершении активного процесса (положительная анергия), При осложнениях БЦЖ-вакцинации также наблюдали отрицательную реакцию.

Литература

1. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 23-26.

2. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.

3. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулёза у детей // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 5-9.

4. Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Бучацкая Л.А. Причины хронического течения туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 1. – 40-44.

5. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулёза в клинически активный // Проб. туберкулёза и болезней легких. – 2008. – № 7. – 29-35.

6. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – N. 6. – P. 618-627.

7. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13. – N. 5. – P. 175-182.

8. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – N. 7. – P. 3359-3372.

9. Bakir M, Millington K, Soysal A et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149. – N. 11. – P. 777-787.

10. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 616-620.

11. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.

12. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – N. 10. – P. 1164-1170.

13. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – N. 2. – P. 704-706.

14. Dosanjh D., Hinks T., Innes J., et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.

15. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1168-1173.
16. Farhat M., Greenaway C., Pai M., Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? // Int. J. Tuberc Lung Dis. – 2006. – Vol. 10. – P. 1192-204.
17. Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1328-1334.
18. Goletti D., Stefania C., Butera O., et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study // PLoS ONE. – 2008. – 3:e3417).
19. Greveson K. Can ELISpot replace the tuberculin skin test for latent tuberculosis? // Br. J. Nurs. – 2009. - Vol. 18. N. 20. – P. 1248-1254.
20. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon-release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // Eur. Respir J . – 2009. – Vol. 33. – P. 1371-1379.
21. Lein A., von Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to Mycobacterium avium complex and those with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1999 – Vol. 6– P. 606-609.
22. Lienhardt C, Fielding K, Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN-γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // PLoS ONE. – 2010. – 5: e10508. doi:10.1371/ journal.pone.0010508.
23. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis // J. Bacteriol. – 1996. –Vol. 178. – P. 1274-1282.
24. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
25. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to Mycobacterium tuberculosis? A TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
26. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States // MMWR Recomm. Rep. – 2005. – Vol. 54. – P. 49-55.
27. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and two whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45. – P. 837-845.
28. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one) // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5. – N. 7. – P. 589-593.
29. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update //Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149. – N. 3. – P.177-184.
30. Stead W. Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculosis: a guide for the use of preventive therapy // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – N. 12. – P. 906-912.
31. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // Bull. Int. Union Tuberc. – 1986. – Vol. 60. – P. 117-119.
32. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents // Tubercle. – 1966. – Vol. 47. – P. 38.
33. Shi L., North R., Gennaro M. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis in the mouse lung // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72. – N. 4. – P. 2420-2424.
34. Vynnycky E., Fine P. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152. – N. 3. – P. 247-263.
35. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following Mycobacterium bovis BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // Infect. Immun. – 2002. – Vol.70. – P. 3026-3032.
36. van Zyl-Smit R., Pai M., Peprah K. et al. Within-subject Variability and Boosting of T Cell IFN-gamma responses following tuberculin skin testing // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 49-58.

Сведения об авторах

Слогоцкая Людмила Владимировна, *зав. научно-клиническим отделом ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии РМАПО, доктор медицинских наук.*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел. (499) 268-67-94,
e-mail: lyu186@ yandex.ru

Сенчихина Ольга Юрьевна, *зав. отделением организации фтизиатрической помощи детям и подросткам ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук.*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел. (499) 268-19-70,
e-mail: sench-74@ mail.ru

Богородская Елена Михайловна, *директор ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии РМАПО, доктор медицинских наук.*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел. (499) 268-00-05,
e-mail: mnpcbdir2012@yandex.ru

УДК 616-002.5:616.98:578.828]-084

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ И АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЁЗА И ВИЧ–ИНФЕКЦИИ

В.Н. Зимина[1], А.В. Кравченко[2], В.А. Кошечкин[3]

Combined antituberculosis and antiretroviral therapy in patients with tuberculosis concurrent with HIV infection

V.N. Zimina, A.V. Kravchenko, V.A. Koshechkin

Как фтизиатры, так и инфекционисты, осуществляющие лечение больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулёз), сталкиваются с несколькими существенными проблемами в назначении терапии этой категории пациентов: длительность противотуберкулёзной терапии, наличие показаний для начала и выбор наиболее эффективной и безопасной схемы противотуберкулёзной и АРВТ. На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений, что у больных активным туберкулёзом лечение следует начинать с противотуберкулёзной терапии. Дискуссионным остается вопрос о назначении АРВТ больным ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом при исходном числе CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл (и, тем более, >500 клеток/мкл). Выбор стартовой схемы АРВТ зависит от исходного количества CD4+ лимфоцитов при развитии туберкулёза и необходимости использования рифампицина в схеме ПТТ, применение которого существенно сужает спектр антиретровирусных препаратов. Замена в схеме ПТТ рифампицина на рифабутин в значительной степени упрощает принятие решения о составе схемы АРВТ. В таком случае пациенту можно назначить как препараты из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, так и ингибиторы протеазы или интегразы ВИЧ.

Ключевые слова: *туберкулёз, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, противотуберкулёзная терапия, CD4+ лимфоциты.*

Phthisiatrists and infectionists providing treatment of patients with co-infection (HIV and tuberculosis) are faced with several problems: how long the treatment should be, what kind of indications must be considered for beginning of the treatment and selection of effective and safe anti-tubercular and ARVT schemes. Today nobody is in doubt about that treatment of patients with active tuberculosis should be started with anti-tuberculosis treatment first. Still under discussion is the question of ARVT prescription for patients with co-infection HIV/tuberculosis still remains, when initial CD4+ lymphocytes count is > 350 cells/mkl (and especially >500 cells/mkl. The choice of ARVT starting scheme depends on initial number of CD4+ lymphocytes during development of tuberculosis and need of inclusion of rifampicin in the scheme anti-tuberculosis treatment, keeping in mind that use of it substantially narrow choice of ARV drugs. The replacement of rifampicin for rifabutin makes easier taking the decision about what scheme of ARVT should be. In this situation it is possible to prescribe the ARV drugs from the group of reverse-transcriptase inhibitors and from the groups of protease inhibitors or integrase inhibitor.

***Key words**: tuberculosis, HIV-infection, antiretroviral therapy, antituberculosis therapy, CD4+ lymphocytes.*

[1] *ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы».*
[2] *ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.*
[3] *ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра туберкулёза.*

Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ/туберкулёз довольно сложное, поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4-6 противотуберкулёзных и 3-4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия. Кроме того, пациент, помимо ВИЧ-инфекции и туберкулёза, может страдать другими вторичными и сопутствующими заболеваниями (церебральный токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекции, пневмоцистная пневмония, хронические вирусные гепатиты и др.), лечение которых может создавать дополнительные сложности. Например, из 304 пациентов с впервые диагностированным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, поступивших в клинику №2 МНПЦ борьбы с туберкулёзом (ранее Туберкулёзная клиническая больница №7 Департамента здравоохранения города Москвы) в период с 2006 по 2010 гг., 83,9% (255 чел.) страдали хроническими вирусными гепатитами [1].

В настоящее время в мире уже накоплен большой опыт лечения больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Однако многие аспекты терапии сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз требуют дальнейшего изучения и уточнения. Так, окончательно не определена оптимальная длительность химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. Первоначально, до конца XX века, когда большинство пациентов были на «ранних» стадиях ВИЧ-инфекции, многие исследователи считали, что лечение туберкулёза и его эффективность не отличается от обычных режимов химиотерапии длительностью 6-8 месяцев [11, 23]. В дальнейшем было доказано, что краткосрочная 6-месячная противотуберкулёзная терапия (ПТТ) и интермиттирующий режим лечения малоэффективны в отношении больных ВИЧ-инфекцией [10, 17, 19]. Обзор 47 проспективных исследований, касающихся рецидивов туберкулёза после стандартного курса химиотерапии, показал, что риск развития рецидива растет пропорционально уменьшению длительности химиотерапии [18].

В настоящее время в научной литературе широко обсуждаются показания, сроки начала и выбор оптимальной схемы АРВТ у больных сочетанной патологией (ВИЧ/ТБ). Так, в обновленной версии 2012 г. клинического протокола «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» для Европейского региона ВОЗ указано, что назначение АРВТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией и активным туберкулёзом, вне зависимости от количества CD4+ лимфоцитов. При этом эксперты отмечают, что степень доказательности данной рекомендации низкая [6]. Подобной тактики придерживаются специалисты США и международного общества борьбы со СПИДом [15, 24].

В рекомендациях по началу АРВТ специалистов Европейского союза приведена таблица, в которой назначение АРВТ показано больным ВИЧ-инфекцией при наличии симптомов вторичных заболеваний (категории B и C по классификации CDC&P – Центров по контролю и профилактики заболеваний США), включая туберкулёз, даже при количестве CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл. В тоже время в разделе рекомендаций, посвященном АРВТ у больных туберкулёзом, указано, что при количестве CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл решение о начале АРВТ принимает лечащий врач [14].

В соответствии с Российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2012 г.), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом с низким числом CD4+ лимфоцитов (<100 клеток/мкл) терапию начинают с лечения туберкулёза. Если пациент хорошо переносит ПТТ, то, как можно раньше (в течение 2–3 недель), присоединяют АРВТ. При исходном количестве CD4+ лимфоцитов 100-350 клеток/мкл также начинают с лечения туберкулёза и АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых двух месяцев после начала ПТТ). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты (ПТП) и низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулёза. При снижении количества CD4+ лимфоцитов до уровня менее 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулёза АРВТ назначают незамедлительно. При количестве CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл назначают ПТТ и осуществляют мониторинг количества CD4-клеток. Если на фоне лечения туберкулёза количество CD4-клеток становится менее 350 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у пациентов при количестве CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулёза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулёза [7].

Еще совсем недавно некоторые специалисты рекомендовали отложить назначение АРВТ до завершения приема противотуберкулёзных средств: в этом случае ведение больного упрощается, лечение обеих инфекций идет по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается, значительно снижается риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) [13]. Однако в настоящее время доказано, что у больных с низким числом CD4-лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл, а тем более менее 50 клеток/мкл) задержка с началом АРВТ увеличивает вероятность возникновения новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже летального исхода. Данное мнение основано на результатах трех крупных исследований, которые подтвердили, что одновременное назначение АРВТ и ПТТ у пациентов с количеством лимфоцитов менее 200 клеток/мкл значительно улучшает показатели выживаемости.

Важно отметить, что практически все международные исследования по изучению эффективности противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии проводятся в странах Африки и Юго-Восточной Азии. Особенностью эпидемии туберкулёза в этих регионах является низкий уровень первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза к ПТП и, прежде всего, множественной лекарственной устойчивости. Кроме того, в этих странах из-за низкого уровня финансировании систем здравоохранения ограничен выбор как ПТП (прежде всего – малодоступен рифабутин), так и антиретровирусных препаратов. Это не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на популяцию российских пациентов. Однако рандомизированных исследований по данной проблеме в настоящее время в Российской Федерации не проводится, поэтому имеет смысл рассмотреть международных опыт одновременного лечения туберкулёза и ВИЧ-инфекции.

В 2009 г. опубликованы первые данные крупного исследования SAPiT, включившего анализ течения заболевания у 642 больных активным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Исходный уровень CD4+ лимфоцитов колебался от 77 до 254 клеток/мкл (медиана 150 клеток/мкл). В зависимости от начала АРВТ пациенты были разделены на две группы: в первой группе АРВТ была начата во время основного курса лечения туберкулёза (интегрированное лечение); во второй – после полного завершения курса лечения туберкулёза (последовательное лечение). На основании анализа промежуточных результатов, в сентябре 2008 г. независимая комиссия остановила исследование в группе последовательной терапии и рекомендовала всем больным начать АРВТ. По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулёза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе интегрированного лечения была достоверно ниже (6% против 13%). Хотя воспалительный

Таблица. Взаимодействие рифампицина, рифабутина и антиретровирусных препаратов

Препарат	Коррекция режима дозирования	
	Рифампицин (R)	**Рифабутин (Rb)**
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Невирапин (NVP)	не используется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Этравирин (ETR)	не используется	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю.
Эфавиренз (EFV)	R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60 кг и более	EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю.
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир (ATV)	не используется	ATV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Индинавир (IDV)	не используется	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	не используется	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Нелфинавир (NFV)	не используется	NFV – 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Саквинавир (Инвираза SQV)	не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавирием
Фосампренавир (FPV)	не используется	FPV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Схемы ингибиторов протеаз с усилением ритонавиром	не используется	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир (RAL)	R – в стандартной дозе; RAL - 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов
Ингибиторы присоединения/слияния		
Маравирок (MVC)	R – в стандартной дозе; MVC – 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов В сочетании с ингибитором CYP3A4 (например, ИП/r): MVC – 150 мг 2 раза в сутки
Энфувиртид (T-20)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов

синдром восстановления иммунной системы встречался в первой группе достоверно чаще (12,1% против 3,8%), тем не менее, он не повлиял на окончательные результаты лечения и смертность [8]. В этом исследовании было доказано, что у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии АРВТ необходимо назначать в период основного курса лечения туберкулёза.

Следующим был вопрос: как быстро после начала ПТТ необходимо присоединять АРВТ? В 2011 г. опубликованы данные еще двух крупных исследований лечения больных активным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: CAMELIA (661 пациент с медианой CD4+ лимфоцитов – 25 клеток/мкл) и STRIDE (806 пациентов с медианой CD4+ лимфоцитов – 77 клеток/мкл) [9, 16]. В зависимости от начала АРВТ, пациенты были разделены на две группы: в первой группе АРВТ была начата в течение первых двух недель от начала лечения туберкулёза (ранняя терапия); во второй – в течение двух месяцев после начала ПТТ (отложенная терапия). По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулёза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе раннего лечения была достоверно ниже (17,8% против 26,4% в исследовании CAMELIA) [9]. В исследовании STRIDE оценивали частоту смерти или развитие СПИД-индикаторных заболеваний (помимо туберкулёза). Оказалось, что в группе ранней терапии эти состояния регистрировали в 13,0% случаев, а в группе отложенной терапии – в 16,1% ($p>0,05$) [16]. В обоих исследованиях авторы выделили группу пациентов с исходно очень низким количеством CD4+ лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл). При немедленном начале АРВТ (в течение двух недель после начала ПТТ) исследователи отметили снижение частоты летальных исходов на 34% (CAMELIA, $p=0,004$) и 42% (STRIDE, $p=0,02$). Вместе с тем, у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом с исходным количеством CD4+ лимфоцитов более 50 клеток/мкл различий в частоте летальных исходов в зависимости от сроков начала АРВТ выявлено не было [9, 16].

Несмотря на то, что больным с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза показано одновременное лечение обеих инфекций, все базовые рекомендации едины во мнении, что лечение туберкулёза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции [7, 14, 15]. Сначала рекомендуется начать лечение туберкулёза и отложить АРВТ хотя бы на 2-4 недели. Если противотуберкулёзные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРВТ.

Особые рекомендации по назначению АРВТ имеются при развитии туберкулёзного менингита у больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией. Необходима осторожность при назначении АРВТ таким пациентам, так как в этих случаях при немедленно начатой АРВТ наблюдали больше тяжелых побочных эффектов и случаев клинического ухудшения, связанного со ВСВИС, по сравнению с началом АРВТ через 2 месяца после начала противотуберкулёзного лечения [25].

Дискуссионным остается вопрос о назначении АРВТ больным туберкулёзом с количеством CD4+ лимфоцитов более 350-500 клеток/мкл. Все международные рекомендации для таких больных основаны только на мнении экспертов и недостаточно обоснованы, так как в этой группе больных рандомизированных клинических исследований проведено не было.

Нами проведен анализ иммунологической эффективности и переносимости терапии у 149 больных с впервые выявленным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в клинике № 2 МНПЦ борьбы с туберкулёзом в 2006-2010 гг.. Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 103 больных, получавших комбинированную ПТТ и АРВТ (медиана количества CD4+ лимфоцитов – 78 клеток/мкл), во вторую группу вошли 46 больных с ВИЧ-инфекцией, которым АРВТ назначена не была (медиана количества CD4+ лимфоцитов – 394 клетки/мкл). Длительность наблюдения за больными составляла минимум 12 недель.

На фоне АРВТ у пациентов с исходно очень низким количеством CD4+клеток (медиана – 78 клеток/мкл) к 12 неделям лечения отмечена значительная положительная динамика прироста CD4+ лимфоцитов (+146 клеток/мкл по медиане). В свою очередь, эффективная противотуберкулёзная терапия у пациентов с достаточно сохранной иммунной системой (CD4>350 клеток/мкл) привела к существенному увеличению количества CD4+ лимфоцитов даже без применения АРВТ (+ 187 клеток/мкл по медиане). Только у 5 из 46 пациентов этой группы (10,9%), при прогрессировании или замедленной положительной динамике туберкулёзного процесса, было отмечено снижение исходного количества CD4+ лимфоцитов, и им была назначена АРВТ. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, получавших одновременно ПТТ и АРВТ, безопасность и переносимость комбинированного лечения была существенно хуже, чем у больных сочетанной патологией, получавших только ПТТ: достоверно чаще наблюдали развитие гепатотоксических реакций (38,8% и 19,5% соответственно, $p<0,05$), токсической анемии (18,5% и 0%, $p<0,05$) и гранулоцитопении (17,5% и 0%, $p<0,05$). Вследствие развития нежелательных явлений у больных, получавших одновременно ПТТ и АРВТ, в 1,6 раза чаще приходилось корригировать стартовый режим ПТТ (56,3% и 34,8% соответственно, $p<0,05$) [3].

Результаты проведенного исследования показали, что у больных сочетанной инфекцией с относительно сохранной иммунной системой (CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл), для своевременного назначения АРВТ иммунологический мониторинг необходимо проводить раз в месяц при тенденции к снижению CD4+ лимфоцитов, и не реже раза в три месяца при наличии их прироста. При уменьшении количества CD4+ лимфоцитов менее 350 клеток/мкл к ПТТ рекомендуется присоединять АРВТ.

Помимо показаний для начала АРВТ и сроков ее назначения у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, серьезной проблемой является выбор оптимальной схемы АРВТ с учетом наличия лекарственных взаимодействий между антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами.

АРВТ при назначении рифампицина имеет свои особенности. Это связано с тем что, рифампицин индуцирует активность ферментов системы цитохрома Р450 (в первую очередь, фермента CYP3A4), осуществляющих метаболизм ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП), т. е. снижает сывороточные концентрации этих антиретровирусных препаратов. В свою очередь, ННИОТ и ИП через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифампицина. Таким образом, лекарственные взаимодействия могут привести к неэффективности антиретровирусных средств и повышению токсичности противотуберкулёзных.

В соответствии с Российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2012 г.), предпочтительной схемой антиретровирусной терапии для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулёзом, является нуклеозидная основа — зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин, а также эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) [7].

Поскольку сывороточные концентрации ИП ВИЧ существенно снижаются при сочетании их с рифампицином, большинство специалистов не рекомендуют одновременный прием этих препаратов. Однако доказано, что при использовании в схемах АРВТ «усиленных» ритонавиром ИП ВИЧ отмечено более быстрое и выраженное (по сравнению со схемой, включающей ННИОТ) увеличение количества CD4+ лимфоцитов [20, 21]. В связи с этим, в Европейских и Российских протоколах лечения ВИЧ-инфекции указано, что больным ВИЧ-инфекцией без туберкулёза, с исходно низким (менее 50 клеток/мкл) количеством CD4+ лимфоцитов, в схему АРВТ рекомендовано включать ингибиторы протеаз, усиленные ритонавиром [6, 7].

К сожалению, развитие туберкулёза у большинства больных ВИЧ-инфекцией происходит на фоне выраженного иммунодефицита. Под нашим наблюдением находилось 304 больных с впервые выявленным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Медиана количества CD4+ лимфоцитов в дебюте развития туберкулёза была равна 140 клеток/мкл, при этом доля больных с иммунодефицитом менее 200 клеток/мкл составила 63,2%, а у 21,4% пациентов исходное количество CD4+ лимфоцитов не превышало 50 клеток/мкл [2] Таким образом, с позиции прогностической иммунологической эффективности большой доле пациентов ВИЧ/ТБ назначение ИП ВИЧ является более предпочтительным, чем ННИОТ. Кроме того, эфавиренз женщинам детородного возраста необходимо назначать с осторожностью, а беременным или планирующим беременность, назначать его не рекомендуется [7, 14, 15]. Это еще больше расширяет показания для включения ИП ВИЧ в схемы АРВТ у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

По нашим данным, схема АРВТ для «наивных» пациентов с впервые выявленным туберкулёзом в 65,0% случаев включала ННИОТ (эфавиренз) и в 35,0% – ингибиторы протеазы ВИЧ, а в аналогичной группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулёза — в 85,6 и 14,4% соответственно. В качестве базовой терапии у всех пациентов включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) [4]. Серьезным ограничением назначения ИП ВИЧ является включение в схему ПТТ рифампицина. Однако рифампицин может быть заменен на рифабутин, который существенно меньше влияет на метаболизм антиретровирусных препаратов. Рифабутин можно использовать совместно со всеми ингибиторами протеазы (за исключением саквинавира, не усиленного ритонавиром), снижая дозу до 150 мг в сутки. Рифабутин также можно назначать со всеми ННИОТ, а также с ИП ВИЧ и препаратами, блокирующими присоединение ВИЧ к клетке (ингибиторы фузии и рецепторов CCR5) [15]. Важно отметить, что по своей противотуберкулёзной активности рифабутин не уступает рифампицину [12].

В ряде случаев в схеме противотуберкулёзной терапии необходимо все же сохранять рифампицин (например, для парентерального введения при развитии менингоэнцефалита или тяжелого эзофагита). В этом случае в составе АРВТ третьим препаратом, в дополнение к нуклеозидной основе, можно использовать эфавиренз (увеличивая его дозу с 600 до 800 мг/сутки при массе тела пациента более 60 кг), или ралтегравир (увеличивая его суточную дозу в два раза), или энфувиртид (ингибитор процесса фузии), при этом дозы рифампицина и энфувиртида остаются неизменными [7].

Возможные варианты совместного применения рифампицина/рифабутина с различными антиретровирусными препаратами представлены в таблице.

Нами было проведено сравнение эффективности и безопасности применения схем АРВТ, включавших и не включавших препарат энфувиртид (ингибитор процесса фузии), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом [5].

81 больной ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом был распределен на 2 группы: 1 группу составили 26 пациентов, которым к стандартной схеме АРВТ, включавшей два препарата из группы НИОТ и один «усиленный» ритонавиром ИП или ННИОТ, был добавлен препарат энфувиртид; во 2 группу были включены 55 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, получавших стандартную схему АРВТ. Данное исследование не было рандомизированным и проведено в условиях реальной клинической практики. Все пациенты получали ПТТ, содержащую рифабутин.

Включение в схемы АРВТ энфувиртида способствовало увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4+ лимфоцитов. Через 24 недели лечения при оценке вирусологической эффективности АРВТ, учитывающей всех начавших терапию пациентов (ITT-анализ; выбывшие или умершие пациенты приравнивались к неудаче лечения), среди больных 1 группы неопределяемый уровень РНК ВИЧ был зарегистрирован в 76% случаев, а среди больных 2 группы – только в 50% ($p<0,05$). Прирост медианы количества CD4+ лимфоцитов спустя 24 недели АРВТ составил 110 клеток/мкл у пациентов 1 группы и 69 клеток/мкл – у 2 группы ($p<0,05$).

Приверженность пациентов АРВТ в течение 24 недель лечения существенно не отличалась у больных обеих групп, однако среди пациентов 1 группы с уровнем приверженности менее 95% доля больных с неопределяемой вирусной нагрузкой была выше. Добавление к стандартной схеме АРВТ препарата ENF существенно не влияло на частоту развития клинических или лабораторных нежелательных явлений, обусловленных лечением [5].

Заключение

Как фтизиатры, так и инфекционисты, осуществляющие лечение больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза, сталкиваются с несколькими существенными проблемами. Это — определение оптимальной длительности ПТТ, определение показаний для начала АРВТ и срока ее назначения, выбор наиболее эффективной и безопасной схемы противотуберкулёзной и АРВТ с учетом наличия лекарственных взаимодействий и сопутствующей патологии (употребление алкоголя, психоактивных веществ, наличие хронических вирусных гепатитов и др.)

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений, что у больных активным туберкулёзом лечение следует начинать с противотуберкулёзной терапии. Вопрос о присоединении АРВТ напрямую зависит от исходного количества CD4-лимфоцитов у пациента. При низком количестве CD4-лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл, и, тем более, ниже 50 клеток/мкл) подключать АРВТ следует как можно раньше, в течение 2-3 недель после начала ПТТ, при адаптации больного к противотуберкулёзным препаратам и уменьшении проявлений интоксикации. При количестве CD4-лимфоцитов 100-350 клеток/мкл также не следует откладывать начало АРВТ, однако при плохой переносимости ПТП можно подключить АРВТ на втором месяце ПТТ (через 4-8 недель). Дискуссионным остается вопрос о назначении АРВТ больным ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом при исходном числе CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл (и, тем более, свыше 500 клеток/мкл).

По нашему мнению, для решения вопроса о начале АРВТ у этой группы пациентов необходимо учитывать наличие других вторичных заболеваний (кроме туберкулёза), клинико-рентгенологическую динамику туберкулёзного процесса, а также результаты лабораторных исследований (количество CD4+ лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). При количестве CD4+ лимфоцитов более 350-500 клеток/мкл, АРВТ целесообразно отложить до окончания курса лечения туберкулёза. Если у пациента отмечается замедленная положительная динамики туберкулёзного процесса или его прогрессирование, при появлении клинической симптоматики других вторичных заболеваний, при снижении количества CD4-лимфоцитов в течение 1-2 месяцев после начала ПТТ или сохраняющимся высоком уровне РНК ВИЧ (более 100×10^3 копий/мл) целесообразно назначить АРВТ.

Особую группу составляют больные ВИЧ-инфекцией и туберкулёзным менингитом, у них назначение АРВТ показано через 2 месяца после начала ПТТ.

Выбор стартовой схемы АРВТ зависит от исходного количества CD4+ лимфоцитов при развитии туберкулёза и необходимости использования рифампицина в схеме ПТТ, применение которого существенно сужает спектр антиретровирусных препаратов. Замена в схеме ПТТ рифампицина на рифабутин в значительной степени упрощает принятие решения о составе схемы АРВТ. В таком случае пациенту можно назначить как препараты из группы ННИОТ, так и ингибиторы протеазы или интегразы ВИЧ.

Добавление к трехкомпонентной схеме АРВТ препарата энфувиртид у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулёз) способствует увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4+ лимфоцитов.

Литература

1. *Зимина В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: дис. … д-ра мед. наук: 14.01.16 / В.Н. Зимина – М., 2012. – 299 с.*
2. *Зимина В.Н., Батыров Ф.А., Кравченко А.В. и соавт. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+ лимфоцитов // Туберкулёз и болезни легких 2011. – № 12. – С. 35-41.*
3. *Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и соавт. Комбинированная противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость // Туберкулёз и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 37-43.*
4. *Канестри В.Г., Зимина В.Н., Кравченко А.В. и соавт. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулёза: анализ безопасности и переносимости // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 5-9.*

5. Кравченко А.В., КузнецоваА.В., Козырев О.А. и соавт. Ингибитор слияния энфувиртид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2010. – Т. 2. – № 4. – С. 35-41.
6. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.) – ВОЗ, Копенгаген, 2012. – 91 с.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6, приложение. – 28 с.
8. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – N. 16. – P. 1492-1501.
9. Blanc F.X/, Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. //N. Engl. J. Med. – 2011– Vol. 365. – N. 16. – P. 1471-1481.
10. Burman W., Benator D., Vernon A. et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – N 3. – P. 350-356.
11. Bwire R., Borgdorff M.W., Sticht-Groh V. et al. Tuberculosis chemotherapy and sputum conversion among HIV-seropositive and HIV-seronegative patients in south-eastern Uganda // East. Afr. Med. J. – 1999. – Vol. 76. – N. 6. – P. 307-313.
12. Davies G., Cerri S., Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 17. – N. 4. – CD005159.
13. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, June 18, 2008 (http://AIDSinfo.nih.gov).
14. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 6.1; November, 2012) // European AIDS Clinical Society (http://www.europeanaidsclinicalsociety.org).
15. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) March 27, 2012 (http://AIDSinfo.nih.gov).
16. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis //N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – N. 16. – P. 1482-1491.
17. Klautau G.B., Kuschnaroff T.M. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo – Brazil // Braz. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 9. – N. 6. – P. 464-478.
18. Korenromp E.L., Scano F., Williams B.G. et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – N. 1. – P. 101-112.
19. Lopez-Cortes L.F., Marin-Niebla A., Lopez-Cortes L.E. et al. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – N. 12. – P. 1385–1390.
20. Mills A., Nelson M., Jayaweera D. et al. ARTEMIS: Efficacy and safety of darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 mg once-daily vs lopinavir/ritonavir (LPV/r) in treatment-naive, HIV-1-infected patients at 96 Wks // 48th Intern. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Program and abstracts. – Washington, 2008.– Abstract H–1250c.
21. Molina J.M., Andrare-Villanueva J., Echevarria J. et al. Atazanavir/ ritonavir vs lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: CASTLE 96 week efficacy and safety // 48th Intern. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Program and abstracts. – Washington, 2008.– Abstract H-1250d.
22. Rustomjee R., Levin J.B., Onyebujoh P.C. et al. The effect of HIV co-infection on TB treatment outcomes //15th Int. Conf. AIDS. - Bangkok, Thailand. – 2004. – Abstract № MoPeB3220.
23. Sterling T.R., Alwood K., Gachuhi R. et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons // AIDS. – 1999. – Vol. 13. – N. 14. – P. 1899-1904.
24. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International AIDS Society-USA panel // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – N 4. – P. 387-402.
25. Torok M.E., Yen N.T., Chau T.T. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52. – N. 11. – P. 1374–1383.

Сведения об авторах

Зимина Вера Николаевна *– заместитель главного врача ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы» по медицинской части по работе с больными сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулёз; доктор медицинских наук.*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
тел. 8-499-268-27-46;
e-mail: vera-zim@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович *– ведущий научный сотрудник Специализированной научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии и профилактики СПИДа ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, доктор медицинских наук, профессор.*

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2
тел. 8-495-366-0518;
e-mail: kravtchenko@hivrussia.net

Кошечкин Владимир Анатольевич*, заведующий кафедрой туберкулёза ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессорАдрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6*
Тел. 8-916-919-2854
e-mail: asept@starnet.ru

УДК 614.23.07

К ВОПРОСУ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОДГОТОВКИ ФТИЗИАТРОВ

П.П. Сельцовский, А.С. Свистунова, С.А. Скрябин
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», кафедра фтизиатрии

Improving the education of the Phthisiatricians

P.P. Seltsovsky, A.S. Svistunova, S.A. Skryabin

Проведен анализ основных особенностей фтизиатрии как медицинской специальности, тесно связанных с организацией противотуберкулёзной помощи и развитием фтизиатрической науки. Приведены основные положения системы последипломного обучения фтизиатров. Проанализирована структура и содержание современных методов последипломного обучения фтизиатров, отмечены новшества в комплексе соответствующих учебных программ, в том числе непрерывная система обучения. Указаны основные проблемные вопросы и конкретные предложения по его дальнейшему совершенствованию и оптимизации в условиях реформирования здравоохранения страны.

***Ключевые слова**: последипломное обучение фтизиатров, организация противотуберкулёзной работы и оказания противотуберкулёзной помощи населению, квалификационные требования по специальности фтизиатрия, программы обучения фтизиатров.*

The analysis of the main features of TB as a medical specialty, which is closely related to the organization of TB care and development of the TB science was taken. The basic position of the system of postgraduate education Phthisiatricians, also there are innovations in a complex of relevant training programs, including educational programs and continuous system of education. There are also mentioned the major issues and specific suggestions for further improvement and optimization of the Reformation in the country's health.

***Key words**: post-graduate education TB specialists, organization of TB control and TB care, qualification requirements, specialty of Phthisiology, training programs for the phthisiatricians.*

Укрепление кадрового потенциала фтизиатрической службы – формирование профессиональных компетенций, как фтизиатров, так и врачей общей лечебной сети по разделу противотуберкулёзной работы, является системообразующим фактором комплекса противотуберкулёзных мероприятий. Соответственно, реализация комплекса противотуберкулёзных мероприятий невозможна без высококвалифицированных врачей-фтизиатров, специалистов в этой области медицинских знаний.

Это достаточно ясное утверждение вместе с тем требует пояснения. В Западной Европе, США, Канаде и ряде других государств, там, где распространенность туберкулёза невелика, специальность фтизиатра отсутствует. Противотуберкулёзная работа осуществляется врачами общей практики, терапевтами, инфекционистами, пульмонологами, организаторами здравоохранения (менеджерами) при активном участии общественных организаций, волонтеров и т.д. В то же время, при увеличении эпидемиологической напряженности по туберкулёзу в этих странах возникают значительные трудности в реализации комплекса противотуберкулёзных медицинских мероприятий. Врачи, осуществляющие эту работу, фактически являются фтизиатрами, но без специальной подготовки и достаточного объема знаний по туберкулёзу.

Действительно, чем определяется образование «узкой» медицинской специальности? Во-первых, характером нозологической формы, достаточно большим объемом знаний, который не может быть включен в качестве раздела в другую специальность, во-вторых – необходимостью оказания в значительных объемах специфических медицинских услуг, социальной значимостью и распространенностью заболевания и, наконец, существованием научной и клинической школы в конкретной области медицинских знаний.

Все это обусловливает наличие в ряде стран, в том числе Российской Федерации, отдельной специальности «фтизиатрия», в рамках которой осуществляется формирование концепции противотуберкулёзной работы и принципов реализации комплекса противотуберкулёзных мероприятий. Основными составляющими элементами комплекса противотуберкулёзных

мероприятий является, как известно, медико-социальная и медицинская профилактика туберкулёзной инфекции, в том числе выявление больных туберкулёзом, диспансерное наблюдение больных туберкулёзом, некоторых лиц, относящихся к группам риска возникновения этого заболевания. Причем отличительной чертой комплекса противотуберкулёзных мероприятий является детальная регламентация входящих в него мероприятий, в том числе взаимодействие с органами и организациями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзором). Эта регламентация определена соответствующей нормативно-методической документацией и, прежде всего, Законом Российской Федерации № 77-ФЗ от 18 июня 2001 г. «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации».

Особенностью фтизиатрии является многообразие типов лечебных противотуберкулёзных учреждений и специалистов, работающих в них. Имеются кабинеты и поликлинические отделения диспансеров, фтизиатрические стационары (отделения диспансеров или больницы терапевтического и хирургического профиля), санатории для реабилитации больных. Характер работы фтизиатра в амбулаторно-поликлиническом звене, противотуберкулёзном диспансере по своему содержанию принципиально отличается от работы фтизиатра в стационаре. Кроме этого, фтизиатры обслуживают не только взрослое, но и детское население. Вместе с тем, квалификационные требования к фтизиатру, работающему на участке и фтизиатру стационара сегодня едины (Приказ Минздравсоцразвития России № 541-н от 23 июня 2010 г. «Об утверждении единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»).

Это диктует необходимость преподавания фтизиатрии по единым программам, за исключением тематического усовершенствования. Множественность локализации туберкулёзного процесса (лёгкие, костно-мышечная, мочеполовая системы, центральная нервная система, глаза, кожа и проч.) обусловливает необходимость привлечения к работе в противотуберкулёзных учреждениях урологов, гинекологов, офтальмологов, неврологов и других специалистов. Бесспорно, сильной стороной сообщества фтизиатров и противотуберкулёзных лечебно-профилактических учреждений в России является концептуальное, организационное и методическое единство. Задачей последипломного образования во фтизиатрии является формирование этого единства. Все стороны деятельности фтизиатра детально регламентированы. Данная регламентация основывается на развитой современной нормативно-методической базе. Это определяет специфику в преподавания фтизиатрии на последипломном этапе [5, 7, 8].

Последипломная подготовка врачей в настоящее время основывана на квалификационных требованиях и на номенклатуре врачебных специальностей с учетом международного опыта [3, 7, 8]. Первая номенклатура врачебных специальностей была объявлена Приказом Минздрава СССР от 04.05.1970 года № 280 и соответствовала аналогичным перечням стран Европы и Америки. Впоследствии номенклатура врачебных специальностей многократно дополнялась, но, тем не менее, не отвечала в полной мере требованиям практического здравоохранения. Вторая, третья и, ныне действующая, четвертая номенклатура, объявленная приказом Минздрава РФ от 23.04.2009 года № 210н основываются на подготовке специалиста в медицинском ВУЗе и приобретении базовой специальности, а затем, в ходе последипломной подготовки врача, через обучение в интернатуре и ординатуре, получении им основной специальности с выдачей соответствующего сертификата. Обучение дополнительной специальности также осуществляется в интернатуре или ординатуре, при наличии сертификата по одной из основных специальностей – на курсах профессиональной переподготовки. Последнее положение является принципиальным отличием от порядка получения основной специальности. Так, врачи-фтизиатры после клинической ординатуры (интернатуры) и получения соответствующего сертификата могут пройти обучение и получить дополнительную специальность по пульмонологии с выдачей диплома и сертификата врача-пульмонолога.

Изменение системы подготовки фтизиатров произошло вследствие включения фтизиатрии в перечень основных медицинских специальностей (Приказ Минздрава России от 11.03.2008 года № 112 «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации»). Подготовка врача-фтизиатра осуществляется в ординатуре или интернатуре. Для врачей имеющих стаж работы во фтизиатрии пять и более лет разрешено получение специальности путем обучения на курсах профессиональной переподготовки (не менее 500 часов). Врачи, имеющие стаж более 10 лет и не прошедшие обучение в ординатуре или интернатуре, курсах профессиональной переподготовки, приравниваются к прошедшим обучение. Эти положения определяют порядок допуска к обучению на курсах общего усовершенствования (сертификационным) один раз в пять лет. Такой порядок установлен и для других медицинских специальностей.

Получение специальности фтизиатра, таким образом, практически исключено для врачей, имеющих иную медицинскую специальность, но желающим по тем или иным причинам получит вторую специальность и работать в противотуберкулёзных лечебно-профилактических учреждениях. Сколько же сегодня среди фтизиатров врачей, пришедших из других

специальностей? По данным кафедры фтизиатрии РМАПО [7], доля фтизиатров, имевших ранее специальности терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов, полученные при соответствующем обучении в ординатуре или интернатуре, составляет более трети (37,6%). Вместе с тем, среди обучающихся на сертификационных циклах в 2007-2012 гг., 18,3 % фтизиатров не имели первичной подготовки по фтизиатрии, 29,2 % обучались на циклах профессиональной переподготовки, 52,5 % закончили клиническую ординатуру или интернатуру по фтизиатрии (рис.)

Все врачи специалисты, в том числе и фтизиатры, независимо от формы первичной специализации, обязаны один раз в пять лет проходить обучение на циклах общего усовершенствования с подтверждением сертификата по специальности. Одним из основных условий приема на циклы общего усовершенствования является работа на должностях фтизиатров. При этом не учитывается клиническая работа в должностях научных сотрудников и работников кафедр фтизиатрии и фтизиопульмонологии, даже официально подтвержденная получением так называемой «клинической надбавки». Вместе с тем, назначение этой «клинической надбавки» возможно только при наличии сертификата по специальности. Работа в качестве руководителей туберкулёзных учреждений (главными врачами или их заместителями, заведующими клиническими отделениями) также не позволяет этим специалистам подтвердить сертификат фтизиатра, если они не имеют совместительства по фтизиатрии. Эти положения, как и подготовка фтизиатров из врачей других, прежде всего терапевтических специальностей, и окончивших ординатуру или интернатуру по этим специальностям, является проблемой, препятствующей восполнению кадрового потенциала специализированной службы и требующей соответствующей регламентации.

Учебно-методический комплекс, используемый в последипломной подготовке, состоит из блока учебных программ, учебных и учебно-методических планов, нормативно-методической документации, печатных и электронных образовательных и информационных ресурсов (учебно-методических разработок лекций и практических занятий, монографий, учебников, курсов лекций и, что особенно важно, руководств по предмету, являющихся квинтэссенцией современных знаний).

На кафедре фтизиатрии РМАПО разработан комплекс программ для последипломного образования во фтизиатрии: это типовая Программа для последипломного образования во фтизиатрии; Программы для подготовки интернов и ординаторов, профессиональной подготовки и общего усовершенствования; ряд Программ тематического усовершенствования. Эти программы основаны на новых квалификационных требованиях, объявленных Приказом Минздравсоцразвития России № 541н от 23 июня 2010 г. Разумеется, ядро – основная часть квалификационных требований – сохранилось. Однако есть и существенные различия. В частности, в указанных квалификационных требованиях не разделяются фтизиатры и участковые фтизиатры, исключены практические навыки и ряд других положений.

В программах профессиональной подготовки полностью учтены современные достижения науки в области выявления, диагностики и лечения больных туберкулёзом, медицины в целом. В соответствии с современными требованиями практики внесен ряд новых разделов, что значительно повышает актуальность программ, их новаторскую и выраженную практическую направленность.

Разделы обязательных дисциплин предусматривают изучение, прежде всего, девяти основных разделов фтизиатрии, включающих знание организации здравоохранения в целом и противотуберкулёзной работы в частности, выявления и профилактики туберкулёза лёгочных, внелёгочных локализаций у взрослых, детей и подростков. В обязательные дисциплины входят так же шесть разделов смежных и три темы фундаментальных дисциплин.

Программы предусматривают обучение по смежным дисциплинам. Впервые предполагается изучение педиатрии, инфекционных болезней, а также, согласно общим требованиям и врачам специалистам, оказание медицинской помощи при дорожно-транспортных происшествиях, массовых поражениях, катастрофах. В разделе фундаментальных дисциплин впервые включено изучение медицинской микробиологии, что чрезвычайно важно для фтизиатров. Дисциплины, предлагаемые специалистам по выбору – это новый диагностический тест (с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным), туберкулёз в сочетании с ВИЧ/СПИД, саркоидоз как диагностическая проблема, наиболее распространенные хронические болезни в сочетании с туберкулёзом.

Программы также содержат обучающий симуляционный курс, выделен раздел практики, посвященный освоению профессиональных умений, навыков и компетенций, что предполагает выработки способности к самостоятельной работе у специалиста.

Новый раздел программы – четыре факультативные дисциплины: это психологическая поддержка больных туберкулёзом, юридическая ответственность медицинских работников за профессиональные правонарушения, телемедицина и педагогические аспекты в деятельности врача.

Государственная итоговая аттестация, предусмотренная программой, помимо традиционных форм контроля, включает письменные работы по основным практическим разделам фтизиатрии.

Учебные программы в целом рассматриваются не только как составная часть, но и как основа учебно-методического комплекса, который состоит из нескольких компонентов. Это блок профессиональных требований к врачу, которые вклю-

Рис.1. Структура состава фтизиатров, проходивших обучение на сертификационных циклах последипломного обучения по виду первичной подготовки по фтизиатрии на кафедре фтизиатрии РМАПО в 2007-2012 гг.

чают общемедицинские знания и умения, практические навыки, знания и умения по узкой специальности. Это блок образовательных и медицинских стандартов, учебных программ и планов, методических разработок по лекциям, семинарам и практическим занятиям, а также рекомендованная научная и учебно-методическая литература и блок нормативно-методической документации. Необходимо отметить, что учебно-методический комплекс в последипломной подготовке фтизиатров в настоящее время, как и ранее, не имеет полностью завершенного характера, хотя базовые основы для его создания заложены. Важную роль в формировании учебно-методического комплекса при обучении фтизиатрии сыграла подготовка «Национального руководство по фтизиатрии» под руководством академика РАМН М.И. Перельмана.

Таким образом, в настоящее время подготовка фтизиатров осуществляется путем последипломной подготовки в научных учреждениях и учреждениях, осуществляющих последипломную подготовку врачей в виде обучения в ординатуре или интернатуре и, в порядке исключения, на циклах профессиональной подготовки. Повышение квалификации фтизиатров при дополнительном профессиональном образовании осуществляется путем обучения на циклах общего усовершенствования длительностью не менее 144 учебных часов, с подтверждением сертификата по специальности после сдачи экзамена и прохождения тестового контроля (один раз в пять лет); повышения квалификации на циклах тематического усовершенствования длительностью не менее 72 учебных часов.

Существующий подход к последипломной подготовке фтизиатров складывался на протяжении столетия, с начала XX века. Анализируя историю становления последипломного образования по специальности «фтизиатрия» можно констатировать, что ведущими при составлении программ, учебных планов, форм специализации и усовершенствования являлись требования практического здравоохранения. После передачи Постановлением Правительства СССР руководства медицинским образованием из Наркомпроса в Наркомздрав в 1930 году и издания Постановления Правительства СССР от 1934 года «О подготовке врачей», требования практики получили государственное подтверждение и поддержку [1, 2, 4]. Необходимо также отметить, что основная масса фтизиатров в 20–40 годы XX века была подготовлена на краткосрочных курсах и на рабочем месте в крупных противотуберкулёзных учреждениях. Часть врачей, работавших на должностях фтизиатров, не проходила специализации. Это было обусловлено необходимостью развернуть большое число противотуберкулёзных учреждений и обеспечить их врачебными кадрами, но не сказывалось благоприятно на качестве профессиональной подготовки этих кадров. Вместе с тем, необходимо отметить, что ведущую роль в профессиональном сообществе занимали специалисты, подготовленные институтами туберкулёза и кафедрами туберкулёза институтов усовершенствования врачей. Положение изменилось к 70-м годам XX столетия, когда большинство врачей-фтизиатров проходило специализацию в институтах туберкулёза и на кафедрах туберкулёза институтов усовершенствования врачей в интернатуре, ординатуре или на курсах профессиональной переподготовки и усовершенствование один раз в пять лет. Это положение сохранялось до 2008 года, когда фтизиатрия была объявлена основной специальностью, обучение которой может осуществляться, как уже указывалось, только в ординатуре и интернатуре. Во все периоды – и в начале XX века, и в 20–40-е годы, и в 50–70-е годы, и в настоящее время последипломное образование врачей по фтизиатрии было в достаточной мере обеспечено учебными пособиями, руководствами, учебниками, подготовленными ведущими специалистами фтизиатрами. Многие из этих материалов, выпущенных в 20–70-е годы, не утратили своего значения до настоящего времени [7].

Перспективами развития последипломной подготовки врачей-фтизиатров на наш взгляд является переход от усовершенствования врача раз в пять лет к так называемому, непрерывному обучению, с сохранение подготовки на циклах общего усовершенствования в качестве установочных с выдачей сертификата специалиста. Целью непрерывного повышения квалификации врачей-фтизиатров в пятилетний период между циклами общего усовершенствования (сертификационными) является сохранение имеющихся знаний и навыков в актуализированном состоянии и получение новых знаний

и навыков (Перечень знаний и навыков определен Приказом Минздрава России № 541 от 23.07.2010 года или иными, вновь объявленными, ведомственными документами).

Элементами системы непрерывного повышения квалификации врачей-фтизиатров, по мнению авторов, должны быть следующие мероприятия:

- тематическое усовершенствование длительностью не менее 72 часов в учебных заведениях последипломного образования; за пятилетний период – не более двух-трех циклов по актуальным проблемам фтизиатрии;
- усовершенствование на рабочем месте в головном учреждении субъекта Российской Федерации или НИИ Минздрава России или РАМН продолжительностью одна-две недели; за пятилетний период – до пяти раз, с отрывом и без отрыва от работы;
- участие в клинических конференциях, заседаний обществ фтизиатров/пульмонологов, симпозиумах, семинарах, школах, мастер-классах ведущих специалистов, не реже четырех раз в год;
- доклады на клинических конференциях в учреждениях по месту работы, не реже одного-двух раз в год;
- участие в научно-исследовательской и педагогической работе, представление докладов по результатам этой работы на научных конференциях, симпозиумах, съездах, публикации в профессиональной печати;
- самостоятельная работа на специальном тематическом информационном портале, состоящем из следующих основных разделов:
- действующая нормативно-методическая документация;
- публикации по специальности – основные за последние пять лет;
- национальное руководство по фтизиатрии;
- контрольные вопросы для самооценки врача.

Это потребует развития данного ресурса институтами туберкулёза, фтизиопульмонологии, кафедрами фтизиатрии и фтизиопульмонологии учреждений, осуществляющих последипломную подготовку врачей, путем создания специальных сайтов, электронных библиотек и т.д.

В рамках непрерывного обучения будет бесспорно востребована такая форма подготовки как очно-заочные циклы, с активным взаимодействием врача и кафедры при подготовке к очной, основной части цикла. Курс дистанционного обучения как этапа подготовки очно-заочного обучения подготовлен кафедрой фтизиатрии РМАПО.

Перспективой развития последипломной подготовки врачей-фтизиатров явиться и совершенствование контроля знаний: от выборочного на экзаменах и тестовом контроле – к сплошному контроля всего объема знаний, соответствующего квалификационным характеристикам, путем зачетов и новых форм компьютерного тестового контроля и ситуационных задач, кредитно-модульных технологий [5].

Контроль непрерывного повышения квалификации может осуществляться двумя путями: в процессе общего усовершенствования – получении сертификата специалиста и при присвоении или подтверждении квалификационной категории.

Литература

1. Капков Л.П. К 80-летию организации фтизиатрической службы России // Пробл. туберкулёза. – 1999. - № 5. - С. 4-7.

2. Капков Л.П. Неизвестные страницы истории организации советской фтизиатрической службы (продолжение) // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2006. - № 2. - С. 54-58.

3. Коломиец В.М., Лебедев Ю.И., Новиков С.Н., Гольев С.С. Проблемы подготовки врачей по разделу фтизиатрии в условиях социально-экономических реформ и патоморфоза туберкулёза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. - № 1. – С. 63-66.

4. Кочнова И.Е. Преподавание туберкулёза в медицинских институтах // Теория и практика советской фтизиатрии.- М.: Медицина, 1969. - С. 266-280.

5. Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Возможности кредитно-модульной технологии в системе дополнительного профессионального образования врачей-фтизиатров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. - № 5. – С. 5-10.

6. Рабухин А.Е. Специализация врачей по туберкулёзу и усовершенствование фтизиатров // Теория и практика советской фтизиатрии. – М., Изд. Медицина, 1969. - С. 280-291.

7. Сельцовский П.П., Свистунова А.С., Скрябин С.А. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. - № 5. – С. 154-155.

8. Хоменко А.Г., Чугаев Ю.П. Приоритеты в организации последипломной подготовки фтизиатров // Пробл. туберкулёза. – 2000. - № 3, С.49-50.

Сведения об авторах

***Сельцовский Петр Петрович** – заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

телефон/факс 8-499-748-03-26

e-mail: ftizrmapo@yandex.ru

***Свистунова Анна Семеновна** – профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор.*

***Скрябин Сергей Анатольевич** – доцент кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», кандидат медицинских наук, доцент.*

УДК 615.065: 616-002.5-08-06

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Д.А. Иванова,
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»

Adverse drug reactions during treatment of tuberculosis: the main questions

D.A. Ivanova

Основной стратегией лечения туберкулёза является комбинированная противотуберкулёзная химиотерапия. Применение существующих терапевтических схем осложняется высокой частотой побочных реакций, снижающих эффективность лечения туберкулёза и ухудшающих прогноз. В статье представлены современные сведения о классификации, патогенезе и диагностике побочных реакций на противотуберкулёзные препараты. Представлен универсальный алгоритм профилактики побочных реакций при лечении туберкулёза, включающий оценку индивидуального риска с последующим выбором перечня и дозировок противотуберкулёзных препаратов, схемы мониторинга и показаний к медикаментозной профилактике. Рассмотрены основные вопросы ведения больных с развившимися побочными реакциями: способы определения роли каждого из получаемых препаратов в развитии реакции, показаний к отмене препарата и симптоматической коррекции.

***Ключевые слова**: побочные реакции, лечение туберкулёза, индивидуальная оценка риска, ведение развившихся побочных реакций.*

The combined chemotherapy remains the main strategy of anti-tuberculosis treatment. Current therapeutic regimens are associated to a high rate of adverse effects that can lead to therapeutic failure and worse prognosis. The review contains the recent data about classification, pathogenesis and clinical features of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. The universal strategy to prevent adverse reactions is presented. It based on individual risk assessment with subsequent choose of antituberculosis regimen, monitoring scheme and preventing drug prescriptions. The main problems in management of developed adverse reactions are reviewed, included methods of causality assessment, indications to withdrawal of anti-tuberculosis drugs and symptomatic treatment.

***Key words**: adverse reactions, anti-tuberculosis treatment, individual risk assessment, management of developed adverse reactions.*

Понятие о нежелательных побочных реакциях, их эпидемиология и медико-социальная значимость

К нежелательным побочным реакциям (НПР) относят любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, возникающие при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики (ВОЗ, 2008). При лечении туберкулёза речь идет о реакциях, возникающих при одновременном назначении как минимум четырех противотуберкулёзных препаратов (ПТП) с аддитивным токсическим действием в течение длительного времени (6–18 месяцев). Частота развития НПР при лечении туберкулёза (НПР-ТБ) достаточно высока: по данным отечественных и зарубежных исследований 1995-2007 гг. при использовании ПТП основного ряда (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, стрептомицина) она варьирует от 5,1 до 67,8%, при включении в схему резервных препаратов достигает 92% [3]. По данным проспективного исследования, проведенного в МНПЦ борьбы с туберкулёзом в 2009-2011 гг., эти цифры составляют, соответственно, 91,6% и 96,7%. Нарастание частоты НПР у больных туберкулёзом, расширение их спектра, рост числа случаев тяжелых НПР в последние годы могут быть связаны с ухудшением качества производимых препаратов, накоплением «фоновой» полиморбидной патологии, распространенностью социально значимых заболеваний (гепатитов, ВИЧ-инфекции, алкоголизма), снижающих антитоксические резервы организма.

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что риск развития НПР-ТБ выше у лиц пожилого возраста (старше 60 лет, но по некоторым данным возрастной порог ниже – 35 лет), женщин, при выраженной туберкулёзной интоксикации, дефиците питания, алкоголизме, сахарном диабете, ВИЧ-инфекции, почечной и печеночной недостаточности.

Большинство НПР-ТБ имеют системный характер, ухудшают качество жизни, при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении способны привести к инвалидизации и смерти. Негативное влияние НПР-ТБ на результаты лечения реализуется тремя основными путями:

1) у 20-65% больных их развитие влечет за собой отмену одного и более ПТП, что ведет к неудаче лечения, рецидивам, формированию вторичной лекарственной устойчивости;

2) снижение мотивации больных к лечению вследствие НПР также ведет к нарушениям режима химиотерапии;

3) на фоне лекарственного поражения желудочно-кишечного тракта, печени, почек страдает фармакокинетика ПТП, снижается антимикобактериальный эффект, замедляются репаративные процессы.

В результате у больных с НПР-ТБ снижается частота абациллирования и закрытия полостей распада в легких, удлиняются сроки стационарного лечения; в два раза чаще курс лечения расценивают как неэффективный. По данным P. Nahid и соавт. [7], прерывание интенсивной фазы лечения из-за побочных эффектов достоверно повышает риск летального исхода в 3,2 раза (95%ДИ 1,52, 6,52, p = 0,001). Статистика летальности, обусловленной непосредственно НПР-ТБ, отсутствует; создается впечатление о невысокой частоте ятрогенных смертельных исходов – до 4%. Основной причиной смерти служит лекарственное поражение печени, реже – гематологические реакции.

Классификация и патогенез

Существует несколько классификаций НПР-ТБ. Наиболее распространенной во фтизиатрической практике является классификация, делящая все НПР-ТБ на токсические, аллергические, токсико-аллергические и дисбактериоз. Данная классификация весьма удобна для рассмотрения патогенеза побочного действия ПТП.

Токсические НПР – результат предсказуемого действия ПТП на второстепенные «мишени» – рецепторы и ферменты макроорганизма. Это действие клинически проявляется при увеличении сывороточной концентрации ПТП вследствие нарушений его фармакокинетики (генетически или фенотипически обусловленное снижение активности ферментов, транспортеров, участвующих в метаболизме ПТП). Избыток ПТП или его метаболита не только оказывает усиленный и не всегда желательный фармакологический эффект (например, подавляет синтез пиридоксальфосфата), но и связывается с внутриклеточными белками, что ведет к блокаде окислительного фосфорилирования и гомеостаза кальция, генерации свободных радикалов, разрушению мембран клетки и ее гибели, индукции апоптоза. В первую очередь повреждаются клетки, наиболее задействововованные в метаболизме ксенобиотиков (гепатоциты, эпителий проксимальных почечных канальцев, энтероциты и т. п.), развивается дисфункция соответствующих органов. В зависимости от преимущественного вовлечения того или иного органа (системы органов) токсические реакции делятся на гепато-, нейро-, нефро-, кардиотоксические и т.п. Преобладают гепатотоксические реакции: именно печень обеспечивает биотрансформацию и выведение большинства ПТП и является органом первого контакта с их токсичными метаболитами. Кроме того, разные ПТП и их метаболиты обладают сродством к ферментам, рецепторам и т. п., концентрация и роль которых неодинаковы в разных органах и тканях. Это обусловливает наличие специфических органотоксических эффектов у каждого ПТП. Например, изониазид, циклосерин и этамбутол блокируют пиридоксалевые ферменты, активность и функциональное значение которых максимальны в нервной ткани, что формирует их нейротоксический «профиль».

Большинство токсических НПР имеют не только локальные, но и системные проявления, так как структурно-функциональные нарушения (активация перекисного окисления липидов, истощение ферментных систем, гибель клеток, в т. ч. в результате апоптоза) прослеживаются в ряде органов и систем. В крови накапливаются продукты распада клеток, свободные радикалы и т. п.: возникает интоксикационный синдром.

Патогенез **аллергических НПР** определяют иммунные механизмы. Тяжесть клинических проявлений этих НПР зависит не от сывороточной концентрации ПТП и их метаболитов, а от состояния иммунной системы и химической структуры ПТП; способность индуцировать иммунный ответ возрастает по мере увеличения молекулярной массы и сложности молекулы. Большинство ПТП и их метаболитов являются гаптенами, или неполными антигенами; полными они становятся после химического соединения с клеточными белками. Иммунный ответ на лекарственные антигены проявляется при повторном введении и, независимо от их структуры, может протекать в виде любого типа аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу (анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, гиперчувствительность замедленного типа) и их сочетания. Системный характер иммунных реакций определяет возможность полиорганного поражения (например, сочетание нефрита, гепатита и гемолитической анемии). Ситуации, при которых сочетаются симптомы токсического и аллергического лекарственного поражения, относят к **токсико-аллергическим НПР**. В эту категорию, в связи с трудностями дифференциальной диагностики, попадает часть НПР-ТБ исключительно иммуно-аллергического характера с поражением внутренних органов (гранулематозный лекарственный гепатит, интерстициальный нефрит, миокардит).

Дисбактериоз является частым вторичным эффектом противотуберкулёзной химиотерапии. ПТП угнетают рост сапрофитной микрофлоры, способствуя размножению условно-патогенных штаммов. Нарушается синтез витаминов, усугубляются проявления иммунопатологии, нагрузка на детоксицирующую систему; факторы агрессии и продукты метаболизма патоген-

Таблица 1. Симптоматический подход в практике ведения больных с побочными реакциями на противотуберкулёзные препараты (Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулёза, 2011)

Нежелательные побочные реакции	Препараты, способные вызвать реакцию	Тактика лечения
Тяжелые реакции		Прекратить прием препарата (-ов), немедленно направить больного на обследование и лечение в стационар
Кожная сыпь с зудом или без зуда	Стрептомицин, изониазид, рифампицин, пиразинамид	Прекратить прием противотуберкулёзных препаратов
Глухота (при отоскопии исключить образование серных пробок)	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина
Вестибулярные расстройства (головокружение и нистагм)	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина
Желтуха (исключить другие причины)	Изониазид, пиразинамид, рифампицин	Прекратить прием противотуберкулёзных препаратов
Спутанность сознания (при наличии желтухи — подозрение на острую печеночную недостаточность)	Стрептомицин, изониазид, рифампицин, пиразинамид	Прекратить прием противотуберкулёзных препаратов
Нарушения зрения (исключить другие причины)	Этамбутол	Прекратить прием этамбутола
Шок, пурпура, острая почечная недостаточность	Рифампицин	Прекратить прием рифампицина
Снижение объема мочевыделения	Стрептомицин	Прекратить прием стрептомицина
Слабовыраженные реакции		Продолжать противотуберкулёзную терапию, пересмотрев дозы препаратов
Снижение аппетита, тошнота, боли в животе	Пиразинамид, рифампицин, изониазид	Принимать препараты с небольшим количеством пищи или перед сном, проглатывать не спеша, с небольшим количеством воды. При сохранении и усилении симптомов, а также при обильной рвоте, признаках кровотечения следует отнести симптомы к категории тяжелых и направить больного к специалисту
Боли в суставах	Пиразинамид	Дополнительное назначение аспирина, парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов
Чувство жжения, онемения, покалывания в руках и стопах	Изониазид	Пиридоксин 50-75 мг ежедневно
Сонливость	Изониазид	Подбадривание больных, прием препаратов перед сном
Оранжевая или красная окраска мочи	Рифампицин	Информирование больного о том, что данный признак не является отклонением от нормы
Симптомы гриппа (лихорадка, чувство усталости, головная боль, боли в суставах)	Прерывистый прием рифампицина	Перейти к ежедневному приему рифампицина

ной микрофлоры повреждают слизистую оболочку, нарушают моторику кишечника; снижается биодоступность препаратов.

Кроме того, для ряда ПТП описаны НПР по типу модулирования выработки гормонов. Влияние на эндокринную систему может проявляться в виде подавления выработки тиреоидных гормонов (тиоамиды, ПАСК), модулирования уровня антидиуретического гормона, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, паратиреоидного гормона (капреомицин), глюкокортикоидов (изониазид), инсулина (фторхинолоны, изониазид), половых гормонов (изониазид, тиоамиды). Детальные механизмы данных реакций не изучены.

Существуют и другие классификации НПР-ТБ, в частности, по степени тяжести и по влиянию на дальнейшую тактику противотуберкулёзной химиотерапии.

Так, в рекомендациях ВОЗ по лечению туберкулёза (2011) все НПР-ТБ разделены на «большие», или тяжелые (major) и «малые», или слабовыраженные (minor) [2]. Если первые являются однозначным показанием к отмене вызвавшего их ПТП или полному прекращению химиотерапии, то при вторых возможна медикаментозная коррекция симптомов НПР при сохранении химиотерапии в прежнем объеме (табл. 1). К сожалению, в данных рекомендациях приведен далеко не полный перечень НПР-ТБ.

Для того, чтобы четко выделить, какие реакции являются объективно тяжелыми, можно использовать специальные Критерии токсичности (например, Критерии токсичности Национального института рака США – NCI CTCAE, либо Критерии токсичности Национального института аллергии и инфекционных болезней США, разработанные Подразделением микробиологии и

инфекционных болезней – DMID), применяемые в клинических исследованиях лекарственных средств [6]. Эти Критерии оценивают степень тяжести НПР по четырем градациям – от первой (минимальной) до четвертой (максимальной, соответствующей угрожающему жизни состоянию). Пятая степень тяжести соответствует смерти больного вследствие НПР. НПР третьей степени тяжести и выше считаются тяжелыми, и, соответственно, требуют решения вопроса о дальнейшей тактике ПТХ.

Клиническая картина

Симптоматика НПР-ТБ многообразна и зависит от «включения» того или иного патогенетического механизма НПР и преимущественной локализации лекарственного повреждения. Клинические проявления основных типов НПР и перечень необходимых в процессе диагностики лабораторно-инструментальных тестов представлены в таблице 2.

Следует учесть, что развитие многих, в т.ч. серьезных НПР, не сопровождается четкой клинической симптоматикой. Такие жалобы, как повышенная утомляемость, слабость, легкая тошнота, могут быть легко проигнорированы больным и лечащим врачом, являясь, тем не менее, начальными симптома-

Таблица 2. Механизмы, клинические проявления и методы лабораторно-инструментальной диагностики различных НПР на фоне комбинированной противотуберкулёзной терапии

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Лабораторно-инструментальные тесты	Препараты
		Аллергические		
I	Анафилаксия (IgE-опосредованный)	Шок, крапивница, отек Квинке	Титры сывороточных и фиксированных на базофилах IgE, эозинофилия. Кожные, подъязычные и др. тесты	Любые, чаще R, Z, инъекционные
II	Цитотоксический	Цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения)	Общий анализ крови, проба Кумбса, титры IgM, IgG	
III	Иммунокомплексный	Лекарственная лихорадка, васкулиты, в т.ч. во внутренних органах, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром	Титры IgM, IgG, ЦИК, антинуклеарных антител в сыворотке крови	
IV	Гиперчувствительность замедленного типа (участие сенсибилизированных Т-лимфоцитов)	Контактный дерматит, макуло-папулезные сыпи, повреждения органов, DRESS-синдром	Выявление иммунных Т-лимфоцитов (РБТЛ), кожные пробы	
	Смешанный	Различные комбинированные, фотосенсибилизация	РБТЛ, титры антител, кожные пробы	
		Токсические и токсико-аллергические		
Поражение печени	Прямое токсическое действие, запуск иммунных реакций, стимуляция апоптоза, блокада транспортеров желчных кислот	Острый гепатит Хронический гепатит (в т.ч. гранулематозный) Паренхиматозно-канальцевый холестаз Синдром «исчезающих желчных протоков» Фиброз и цирроз печени (при длительном применении препаратов)	Исключение патологии печени иного генеза; клинические симптомы; определение АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-ГТ, фракций билирубина, иммуновоспалительного синдрома (γ-глобулины, подклассы иммуноглобулинов, ЦИК), синтетической функции (альбумин, ХЭ, протромбин); УЗИ, биопсия.	H, Z, R, PAS, Pt, Fq
Поражение почек	Повреждение эпителия проксимальных канальцев, иммуноопосредованные реакции, внутриканальцевая обструкция, калиопривная нефропатия	Острая почечная недостаточность, тубуло-интерстициальная нефропатия, острый интерстициальный нефрит, хронический гранулематозный нефрит, рецидивирующий гематурический нефрит	Анализ крови на креатинин, мочевину. Определение уровня электролитов, КЩС, общий анализ крови. Мочевые тесты (общий анализ мочи, анализ по Нечипоренко, проба Зимницкого), проба Реберга, расчет СКФ	Амино-гликозиды, R, H, PAS, Cip, Ofl, Cap

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ХЭ – холинэстераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, гамма-ГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, КФК – креатинфосфокиназа, ТТГ – тиреотропный гормон, АДГ – антидиуретический гормон, АКТГ – адренокортикотропный гормон, ЦНС – центральная нервная система, ГАМК – γ-аминомасляная кислота, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликуло-стимулирующий гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ми лекарственного гепатита, прогрессирующей нефропатии, анемического синдрома, эндокринных нарушений. Возможно и полное отсутствие каких-либо жалоб при развернутой лабораторно-инструментальной картине развивающейся НПР. Это подчеркивает необходимость не только клинического, но и регулярного лабораторного мониторинга.

Основные стратегии профилактики

Краеугольным камнем профилактики НПР-ТБ является индивидуальный подход к больному. Алгоритм профилактических мероприятий включает в себя:

1) Определение индивидуального риска (прогнозирование) НПР-ТБ перед началом химиотерапии;

2) Определение с учетом этого риска:

а) перечня и дозировок ПТП в составе режима;

б) индивидуальной схемы клинико-лабораторного мониторинга (кратности и объема лабораторных и инструментальных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ с целью ранней диагностики НПР-ТБ);

в) показаний к назначению и характера медикаментозной профилактики.

Таблица 2. (продолжение).

Тип реакции	Механизм	Клинические проявления	Лабораторно-инструментальные тесты	Препараты
Кардио-токсические	Прямое токсическое действие, иммуно-аллергические реакции, коронарный микроваскулит гиперактивация симпатоадреналовой системы	Синдром токсической миокардиодистрофии (кардиалгии, аритмии, нарушения реполяризации, возможно развитие недостаточности кровообращения), миокардит, провокация ишемии миокарда (дебют/учащение ангинозных приступов), удлинение интервала QT, тахикардия	ЭКГ, ЭхоКГ, анализ крови на маркеры некроза миокарда (КФК, МВ-КФК, тропонин Т), электролиты, общий анализ крови	H, Pt, Z, R, Fq
Поражение ЖКТ	Дисбактериоз, прямое токсическое действие, снижение активности панкреатических ферментов	Диспепсия (боль в животе, тошнота, рвота), диарея, запор, стоматит, эзофагит	Бактериологическое исследование кала (микроскопия, посев), определение токсина *Cl. difficile*, эндоскопия	Любые, чаще PAS, Pt, Fq, A|K
Нейро-токсичность	Токсическое повреждение нейронов, снижение связывания ГАМК с рецепторами, нервно-мышечная блокада	Поражение ЦНС (психоэмоциональные нарушения, включая острый психоз, головная боль, нарушение сна, судороги), анализаторов (снижение слуха, вестибулопатия, неврит зрительного нерва, дизосмия), миорелаксация, периферическая полинейропатия	Комплексная оценка неврологического статуса, аудиометрия, энцефалография, исследование вызванных потенциалов	H, Cs, Fq, E, Z, A, K, S, Lnz
Артропатии	Гиперурикемия, нарушение синтеза пептидогликана	Артралгии, Артриты, тендинит	Уровень мочевой кислоты крови Рентгенография суставов при необходимости	Z, Fq, H
Гемато-логические	Дефицит витамина B_6 Прямое токсическое действие, иммуноаллергические реакции	Сидероахрестическая, гемолитическая анемия Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	Общий анализ крови Железо сыворотки, трансферрин, ферритин, непрямой билирубин, проба Кумбса	H, R, Rb, Lnz
Эндокринопатии	Прямое токсическое действие на секреторный аппарат Стимуляция выработки АКТГ, АДГ, нарушение соотношения ЛГ/ФСГ, гиперпролактинемия	Синдромы гипер- и гипотиреоза Синдром Кушинга, гипо-/гипергликемия, вирилизация, гинекомастия, галакторея, нарушения менструального цикла, электролитные нарушения	Анализ крови на Т3, Т4, ТТГ, электролиты, глюкозу, пролактин	H, R, PAS, Pt, Cap, A, K

R – рифампицин, Rb- рифабутин, H – изониазид, Z – пиразинамид, E – этамбутол, PAS – ПАСК, Pt – протионамид, Fq – фторхинолоны, Cip – ципрофлоксацин, Ofl – офлоксацин, Spar – спарфлоксацин, Lev – левофлоксацин, Cap – капреомицин, A – амикацин, K – канамицин, Cs – циклосерин, Lnz – линезолид

Определение риска НПР базируется на данных первичного обследования, проводимого до начала терапии. Это обследование включает тщательный сбор жалоб и анамнеза (в т.ч. аллергологического), физикальное исследование, оценку лабораторных данных (клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи и, по необходимости, иных анализов). Кроме того, учитывают данные инструментальных методов и мнения специалистов (отоларинголога, офтальмолога и других, по показаниям).

Полученные данные анализируют с целью определить, есть ли у больного факторы риска НПР-ТБ, и принадлежит ли он к группе высокого риска по определенным типам НПР.

После уточнения риска НПР-ТБ решается **вопрос о перечне и дозировках ПТП** в составе режима химиотерапии. Так, например, больному с циррозом печени либо желтухой в ближайшем анамнезе нельзя назначать пиразинамид; больному с гипоальбуминемией, нарушением питания следует скорректировать дозировку ПТП, особенно имеющих высокую связь с белками; больному с поливалентной аллергией в анамнезе необходимо поэтапное введение ПТП под тщательным контролем возможных симптомов аллергии.

После начала химиотерапии проводят **мониторинг** возможных симптомов побочного действия: как можно чаще анализируются жалобы, изменения физикального статуса (ежедневно – при проведении интенсивной фазы в условиях стационара), с определенной периодичностью производят клинико-лабораторные исследования. Стандартный перечень этих исследований (определяемый согласно Приказу Минздрава России №109, рекомендациям ВОЗ и спектру сопутствующей патологии), как правило, включает в себя:

- общие анализы крови и мочи;
- биохимический анализ крови, включая определение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, общего билирубина сыворотки крови, альбумина, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты; у больных, получающих ПТП второго ряда (в т. ч. инъекционные) обязателен мониторинг уровня креатинина, мочевины, электролитов (калия, магния, кальция);
- определение уровня ТТГ (не реже, чем раз в 6 месяцев у больных, получающих ПАСК и протионамид);
- электрокардиографию;
- плановые консультации отоларинголога и офтальмолога.

У больных с высоким индивидуальным риском НПР-ТБ лабораторные исследования желательно проводить не реже чем раз в две недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы.

Вопрос назначения медикаментозной профилактики является спорным. С одной стороны, теоретически и эмпирически организму требуется поддержка его адаптивных ресурсов. С другой – дополнительные медикаменты усугубляют полипрагмазию и создают дополнительную нагрузку на органы детоксикации. Достаточная доказательная база в отношении эффективности используемых средств медикаментозной профилактики НПР-ТБ (витаминов, антиоксидантов, гепатопротекторов, антигистаминных препаратов) отсутствует. В международных руководствах имеются рекомендации лишь относительно профилактического приема витамина B_6 (пиридоксина), однако по-прежнему нет единого мнения по поводу необходимой дозировки (эффективной и в то же время безопасной).

Следует иметь в виду, что пиридоксин способен вызывать аллергические реакции и периферическую нейропатию (что описано для суточной дозировки 200 мг и выше). Считается, что назначение пиридоксина в дозах от 10 до 150 мг/сут оправдано – т.е. достаточно безопасно и эффективно – у больных из групп высокого риска НПР-ТБ (беременных и кормящих, пожилых, ВИЧ-инфицированных, алкоголиков, пациентов с хронической патологией почек, печени, нервной системы, сахарным диабетом и дефицитом питания), получающих препараты группы ГИНК, циклосерин / теризидон, этамбутол, ПАСК [2]. Одним из необходимых условий для профилактического назначения является отсутствие в анамнезе аллергических реакций на данный препарат, в том числе в составе поливитаминных комплексов.

Стратегии профилактики будут различаться для разных патогенетических вариантов НПР-ТБ (токсических либо аллергических), в силу разного перечня факторов риска и различия подходов к медикаментозной и немедикаментозной профилактике.

Так, основным фактором риска для аллергических побочных реакций является отягощенный аллергологический анамнез, в частности, указания на любые виды аллергических реакций, семейный анамнез по аллергии, профессиональный риск (работа с медикаментами, производство химических соединений). Кроме того, риск аллергических реакций будет выше у женщин и больных с сопутствующими вирусными заболеваниями (ВИЧ-инфекцией, гепатитами и др.). Дифференциальный подход к назначению ПТХ предусматривает поэтапное назначение препаратов, осторожность в отношении ПТП с наибольшим иммуногенным потенциалом (например, рифампицина, инъекционных препаратов). В ходе химиотерапии проводят мониторинг клинических симптомов лекарственной аллергии, регулярно оценивают параметры общего анализа крови (исключают цитопенический синдром, эозинофилию). Особенностью профилактических стратегий в отношении аллергических реакций является возможность проведения т. н. десенситизации (десенсибилизации) – процедуры назначения лекарства-аллергена в малых дозах под тщательным контролем проявлений аллергии с целью развития толерантности. Применение этого метода требует наблюдения в стационаре с наличием в штате врача-аллерголога и противопоказано при наличии в анамнезе тяжелых, системных форм аллергических реакций (синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла, васкулитов, анафилактического шока, DRESS-синдрома). Риск развития лекарственной устойчивости при длительном при-

менении препарата-аллергена в субтерапевтических дозах не установлен.

В качестве средства медикаментозной профилактики распространено раннее назначение антигистаминных препаратов; тем не менее, их эффект дискутабелен – и в связи с отсутствием доказательной базы, и в связи с недостаточным патогенетическим обоснованием (все они будут неэффективны в отношении аллергии, не связанной с высвобождением гистамина).

Факторами риска токсических реакций служат женский пол, возраст (младше 10 и старше 50 лет), выраженность интоксикации, дефицит питания (индекс массы тела менее 21 кг/м2, гипоальбуминемия), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, патология органов-мишеней, ВИЧ-инфекция, почечная и печеночная недостаточность), привычные интоксикации (алкоголизм, наркомания). Весьма ценным может быть выявление фармакогенетических факторов риска (генетических особенностей ферментов и транспортеров, участвующих в метаболизме ПТП). Доказано, что риск токсических реакций повышен у пациентов со сниженной активностью N-ацетилтрансферазы 2 (генотип 6A/7B или 6A/6A), изоформы CYP 2 E1 цитохрома P-450 (генотип C1/C1), глутатион-S-трансферазы M1 (нулевой генотип). Индивидуальные особенности метаболизма ПТП могут быть выявлены не только на уровне генотипа (молекулярно-генетическими методами), но и фенотипически, методом терапевтического лекарственного мониторинга, предусматривающего оценку динамики сывороточной концентрации препарата. Применение данных методов, хотя и требует соответствующего технического оснащения и наличия квалифицированных специалистов, однако малоинвазивно, не связано с существенными временными затратами и высокоинформативно в плане прогнозирования токсических реакций. Контингент больных, кому может быть показано фармакогенетическое тестирование, пока не определен (100%-ный охват всех начинающих ПТХ больных невозможен по экономическим соображениям).

Важными профилактическими мероприятиями в отношении токсических реакций являются коррекция нутритивного статуса (полноценное питание, нутритивная поддержка), лечение сопутствующих заболеваний.

При составлении схемы ПТХ учитывают состояние органов-мишеней предполагаемого токсического действия, по возможности избегая назначения ПТП с высоким токсическим потенциалом в отношении соответствующего органа или системы; корректируют дозировки ПТП при наличии печеночной или почечной недостаточности.

Медикаментозная профилактика токсических реакций проводится эмпирически, с использованием разных групп препаратов – гепатопротекторов, витаминов, антиоксидантов, сорбентов. Единый стандарт в отношении схем профилактики в настоящее время отсутствует (равно как и убедительные данные об эффективности и безопасности подобных эмпирических схем). Перечень профилактических мероприятий различается в зависимости от предполагаемой направленности токсического действия (методы профилактики определенных токсических реакций будут в дальнейшем рассмотрены отдельно).

Алгоритм ведения больных при развившихся побочных реакциях

При развитии НПР-ТБ важно найти ответ на четыре основных вопроса:

- являются ли выявленные симптомы реакцией на лекарство?
- если являются, то на какое лекарство в составе получаемой схемы?
- стоит ли отменять это лекарство?
- что нужно сделать для устранения симптомов?

Решение первого вопроса требует исключения заболеваний и состояний, обладающих сходными клинико-лабораторными проявлениями, в каждом случае предполагаемого развития НПР. Это является необходимым условием диагностики НПР. Перечень необходимых дополнительных исследований в каждом конкретном случае зависит от характера имеющихся симптомов. Так, при подозрении на лекарственное поражение печени исключают острые вирусные гепатиты (определяя соответствующие серологические

Таблица 3. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «нежелательная побочная реакция – лекарство»

Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой побочной реакции?	+1	0	0
2. Побочная реакция возникла после введения (приема) подозреваемого лекарственного средства?	+2	-1	0
3. Улучшилось ли состояние больного после отмены подозреваемого лекарственного средства?	+1	0	0
4. Возобновилась ли побочная реакция после отмены препарата?	+2	-1	0
5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать данную реакцию?	-1	+2	0
6. Было ли лекарство обнаружено в крови больного в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7. Была ли побочная реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство?	+1	0	0
9. Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
10. Отмечалось ли повторение побочной реакции после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категория степеней достоверности анализируемой взаимосвязи по шкале Наранжо по результатам ответов на 10 вопросов определяется как: **определенная** – 9 и более баллов, **вероятная** – 5-8 баллов, **возможная** – 1-4 балла, **сомнительная** – 0 и менее баллов.

маркеры), острую патологию желчевыводящих путей (выполняется УЗИ), алкогольный эксцесс (анализируют данные анамнеза, особенности гиперферментемии), при необходимости исключают более редкие причины патологии печени, в т. ч. аутоиммунный гепатит (определяют титры аутоантител). При подозрении на лекарственную лихорадку исключают развитие интеркуррентной инфекции как причины повышения температуры тела (проводится поиск возможного очага инфекции) и т.п. Алгоритмы дифференциальной диагностики наиболее распространенных НПР-ТБ планируется рассмотреть в соответствующих отдельных публикациях. Кроме того, лекарственный генез симптомов требует обязательного наличия хронологической связи последних с приемом препарата (-ов). Чаще всего НПР-ТБ развиваются в течение первых двух месяцев ПТХ, однако возможны отсроченные реакции.

Второй вопрос является наиболее сложным и весьма важным с практической точки зрения. Не вызывает сомнений, что отмена одного препарата меньше повлияет на эффективность лечения, чем полное прекращение химиотерапии, особенно в случаях множественной лекарственной устойчивости возбудителя, когда число потенциально эффективных препаратов стремится к минимальному. Следует учесть, что при проведении стандартных режимов химиотерапии в интенсивной фазе больной получает как минимум четыре, а то и пять-шесть противотуберкулёзных препаратов, часто в сочетании с терапией сопутствующих заболеваний. Суммарное число получаемых препаратов может доходить до 10-15 и более, и выделить среди них тот, который вызвал конкретную нежелательную реакцию, достаточно сложно. Эта задача упрощается при развитии специфических побочных реакций (например, неврит зрительного нерва, характерный для этамбутола, снижение слуха на фоне аминогликозидов) и значительно усложняется при развитии аллергических, гепато-, нефро-, нейротоксических реакций, гематологических изменений. В связи с этим уместно говорить о НПР применительно к режимам химиотерапии, а не отдельным противотуберкулёзным препаратам. Следует учесть, что большая часть НПР развивается именно в условиях полипрагмазии, как результат взаимодействия конкретных препаратов на уровне метаболизма, «точек конкуренции» за фермент, транспортер и т.д. И в некоторых случаях, зная риск и объект потенциальной конкуренции, достаточно отменить второстепенный препарат, продолжив лечение туберкулёза в прежнем объеме.

Методическим подходом, рекомендуемым специалистами по безопасности лекарств для выявления причинно-следственной связи между приемом лекарства и развитием конкретной НПР, является сочетание экспертной оценки (т. е. учет мнения врача о препарате, вызвавшем НПР) и применение специальных алгоритмов стандартизованной оценки. Наиболее распространенным является алгоритм Наранжо (табл. 3). Данный алгоритм представляет собой перечень из 10 вопросов, ответы на которые оцениваются в баллах [1]. Определенное суммарное число баллов соответствует определенной степени достоверности (чем больше, тем определеннее роль препарата в развитии НПР). Однако при попытке апробации данного опросника во фтизиатрической практике возникает ряд затруднений.

Например, необходимо определить, какой препарат вызвал выраженную симптоматику диспепсии у пациента, получающего в течение трех недель терапию четырьмя препаратами первого ряда (изониазидом, рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом). С помощью алгоритма Наранжо тестируется каждый из препаратов в составе схемы. Для каждого из препаратов ответы на первые два вопроса положительны, ответы на третий и четвертый неизвестны в силу того, что отмена лекарств пока не производилась. Ответ на пятый вопрос положителен (больной принимает другие лекарства со сходным побочным действием). Ответ на шестой вопрос неизвестен: в большинстве фтизиатрических учреждений отсутствует возможность исследования сывороточных концентраций препарата, кроме того, большинство НПР-ТБ не являются дозозависимыми. Ответ на седьмой вопрос пока тоже неизвестен, ответ на восьмой не может быть дан у впервые выявленных больных, не получавших ранее ПТП. Ответ на девятый положителен, на десятый – отсутствует (плацебо давать больным в рутинной практике не принято). Таким образом, для каждого из препаратов сумма баллов составляет 3-4 балла, что соответствует возможной связи препарата с развитием НПР (а это само собой разумеется). Вопрос, какой из препаратов лучше временно отменить, остается открытым.

Приоритетной остается экспертная оценка, которая базируется на неформализованном сравнении характера возникшей симптоматики и накопленных данных о специфике побочного действия того или иного препарата. При вероятности однонаправленного токсического эффекта (например, гепатотоксичности на фоне терапии разными препаратами основного

*Таблица 4. Возобновление противотуберкулёзной терапии после возникновения НПР**

Препараты (в последовательности)	Вероятность того, что препарат является причиной ПР	День		
		1-й	2-й	3-й
Изониазид	Наименее вероятно	50-100 мг	300 мг	300 мг
Рифампицин		75 мг	300 мг	Полная доза
Пиразинамид		250 мг	1 г	Полная доза
Этамбутол		100 мг	500 мг	Полная доза
Стрептомицин	Наиболее вероятно	125 мг	500 мг	Полная доза

* Э.И. Харрис, 2004 г. (цит. по [4]). НПР – нежелательная побочная реакция

ряда) могут анализироваться другие данные – срок возникновения реакции, особенности лабораторной картины. В отношении гепатотоксических реакций разработан более совершенный алгоритм балльной оценки, который использует больший объем характеристик НПР и успешно апробирован в том числе во фтизиатрической практике. Данный алгоритм носит название шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), существует специальный онлайн-калькулятор по оценке результатов данной шкалы (доступный, к сожалению, только в англоязычной версии) [5].

При подозрении на дозозависимую токсическую реакцию и наличии соответствующей технической возможности показано определение динамики сывороточной концентрации препарата (уже упоминаемый ранее терапевтический лекарственный мониторинг). Для аллергических и токсико-аллергических реакций ценным может оказаться использование аллергологических тестов *in vitro* и *in vivo* (аппликационные пробы, или patch-тесты); применение первых ограничено в связи с малой доступностью и недостаточной информативностью, а также определенным риском провокации аллергической реакции (для кожных проб).

В случае, когда определить вину конкретного препарата не представляется возможным, а НПР является тяжелой, требующей незамедлительного решения о дальнейшем продолжении терапии, – отменяются все препараты. Уточнение «виновника» проводится постфактум: после разрешения симптомов НПР производится поэтапное назначение противотуберкулёзных препаратов с постепенным (в течение трех дней) наращиванием доз, начиная с наименее вероятного виновника НПР (пример в табл. 4). Тот препарат, после введения которого «вернутся» симптомы НПР, будет считаться ее причиной и, соответственно, будет отменен [4].

Когда необходимо отменять препарат (препараты)? Ответ на этот вопрос индивидуален, он зависит от тяжести симптомов и прогностической значимости НПР, а также – в ряде случаев – от эффективности симптоматической коррекции. Многообразие проявлений НПР-ТБ и комбинаций препаратов в составе ПТХ не позволяет однозначно опираться только на рекомендации ВОЗ (табл. 1). По-видимому, для каждой НПР существует свой «порог тяжести» клинико-лабораторных проявлений. После достижения этого порога продолжение приема препарата (-ов) нецелесообразно и является большим злом для пациента, чреватым, в том числе, развитием угрожающей для жизни ситуации. Пороговая степень тяжести клинико-лабораторных проявлений, при которой НПР становится неустранимой, для большинства НПР-ТБ четко не определена.

При наличии «допороговой» симптоматики, при раннем выявлении симптомов НПР, оправдана консервативная тактика с включением методов симптоматической коррекции, различающихся в зависимости от характера НПР. Применение этих методов является исключительно эмпирическим (доказательная база, как правило, отсутствует). В настоящее время осуществляется разработка алгоритмов устранения НПР с учетом международных рекомендаций и реалий отечественной фтизиатрической практики. Детальное рассмотрение этих алгоритмов планируется в разделах, посвященных соответствующим НПР-ТБ.

В целом, вопросы профилактики и устранения НПР-ТБ являются серьезной клинической проблемой, требующей дальнейших исследований, поиска вариантов решения с участием специалистов из смежных медицинских отраслей, внедрения эффективных алгоритмов ведения больных с побочными реакциями, разработанных с учетом требований доказательной медицины.

Литература

1. *Астахова А.В., Лепахин В.К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.*
2. *Лечение туберкулёза: рекомендации: [перевод] / Всемир. орг. здравоохранения. – 4-е изд. – Москва, 2011. – 185 с.*
3. *Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулёза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.*
4. *Фещенко Ю.И., Черенько С.А., Мальцев В.И. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при лечении туберкулёза // Укр. Мед. Часопис. – 2008. – № 5. – С. 117-125.*
5. *Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // J. Clin. Epidemiol. – 1993. – №46. – P. 1323-1330. (электронный калькулятор http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/).*
6. *Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // Microbiology and infectious diseases clinical research policies, Guidance, and Tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL:http://www.niaid.nih.gov/ LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/ Documents / dmidadulttox.pdf (дата обращения: 09.07.2013)/*
7. *Nahid P., Jarlsberg L. G., Rudoy I. et al. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis // BMC Infect. Dis. – 2011. – № 11:1. URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/1 (дата обращения 09.09.2013).*

Сведения об авторе

***Иванова Диана Александровна** – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы», кандидат медицинских наук*

Служебный адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10.

Тел.: 8 (499) 269-14-10 (служ.), 8 (495) 964-8637 (факс), 8 (926) 373-94-77 (моб.)

e-mail: d-ivanova@list.ru

УДК 616.24-002.5-085.33.015.2:615.214]-07

ОКАЗАНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

О.Б. Ломакина, Е.В. Мартусова, А.Н. Майстренко
ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»

The psychosocial care for tuberculosis patients

O.B. Lomakina, E.V. Martusova, A.N. Maystrenko

Рассмотрен опыт оказания психосоциальной помощи больным туберкулёзом. Характерное для больных туберкулёзом состояние аффективного напряжения, провоцируя оппозиционное взаимодействие с окружающими людьми, зачастую приводит к социальной дезадаптации и ухудшению качества жизни, низкой приверженности к лечению.

Наиболее прогрессивным направлением в реабилитации больных туберкулёзом является психосоматический подход, для реализации которого необходимо проведение обучающих тренингов в специализированных медицинских учреждениях и создание мультифункциональных команд, состоящих из врачей-фтизиатров, психологов, специалистов по социальной работе, юристов. При этом предполагается максимальное вовлечение пациента во все этапы решения его индивидуальных проблем.

Ключевые слова: *Психосоциальная работа, туберкулёз, психологическая помощь, психолог, психосоматика, психоэмоциональное состояние, обучение больных туберкулёзом, психосоциальная реабилитация, враждебность, алекситимия, мишени, зависимые тенденции.*

We discussed about the experience of providing psychosocial care for tuberculosis patients. The characteristic of tuberculosis patient's state is an affective stress which is provoking opposite interaction with other people often leads to social exclusion and poor quality of life or poor adherence to treatment.

The most progressive trend in the rehabilitation of patients with tuberculosis is a psychosomatic approach. For its reanalysis it is necessary to conduct trainings in specialized medical institutions and to gather multifunctional teams of TB specialists, psychologists, social work specialists and lawyers. This assumes the maximum involvement of the patient in all phases of the solution of his or her problems.

Kew words: *psychosocial care, tuberculosis, psychological care, psychologist, psychosomatics, psycho emotional state, tuberculosis patient education, psychosocial rehabilitation, hostility, alexithymia, targets, dependent personality tendencies.*

Туберкулёз – это комплексная медицинская, психологическая и социальная проблема. Болезнь делит жизнь человека на периоды «до» и «после» постановки диагноза, полностью его дезадаптируя. Формирование мотивации к излечению, должны осуществлять врачи-фтизиатры, психологи, специалисты по социальной работе и юристы [16].

Клиницисты с начала XIX веке придавали огромное значение психологическим факторам в развитии туберкулёза, эти проблемы были затронуты уже Иоганном Христианом Августом Хайнротом (Johann Christian August Heinroth) – немецким врачом, который в 1818 году первым ввел медицинский термин психосоматика, и великим Рене-Теофилем-Гиацинтом Лаэннеком (René-Théophile-Hyacinthe Laënnec) который в своей работе 1819 г. сформулировал клинико-анатомическое понятие о туберкулёзе, как самостоятельной нозологической форме [25, 38, 50, 56].

По мере развития медицины и психологии представления о связи соматической патологии, в частности туберкулёза, с особенностями личности все более расширялись и детализировались.

Основоположники современной психосоматической медицины F.Alexander и F. Dunbar предположили, что в основе заболевания лежат эмоциональные реакции и «конфликт личности» [1]. D. Kissen, L.L. Le Shan в 1964 г., показали, что особенностью личности больных туберкулёзом является «необычайная потребность в симпатии» [57].

Было отмечено, что у больных туберкулёзом отсутствует эмоциональный контроль, чувство безопасности, при этом прослеживается обеспокоенность, сексуальная напряженность, признаки депрессии и дезадаптации. Продолжительное лечение в стационаре усиливает депрессивное состояние, а также проявление истерошизоидных черт личности [9, 18, 32].

С. Д. Соловей (2005) отметил, что у пациентов, впервые столкнувшихся с болезнью, наблюдают истерические реакции, депрессивное состояние, спокойствие, и, крайне редко, радость [36].

По мнению ряда исследователей, для больных туберкулёзом характерны: стремление избежать неудач, фиксация на отрицательном опыте, глубокое переживание негативно окрашенных событий, зависимость от поведения доминирующих личностей, непродуктивный перфекционизм, субдепрессивный аффект, истерические расстройства, приступы одышки невротического характера, онемение конечностей, демонстративное поведение, мстительность, обидчивость, стремление доказать окружающим, что они «чего-то стоят», нарушения в сфере межличностных отношений. Подобное поведение обусловлено настороженным отношением окружающих к больным, неопределенными перспективами относительно здоровья и грядущей работоспособности [32, 42, 46, 50, 59].

Несмотря на то, что больные туберкулёзом чувствуют себя покинутыми, одинокими, им не хватает дружеского участия, лишь некоторые сталкиваются с недопониманием в семье после постановки диагноза [15, 32, 36].

Важным для патогенеза туберкулёза легких является хроническое психоэмоциональное напряжение [22, 41]. Срыв систем адаптации, который начинается с нарушения на психическом уровне и приводит к резкому снижению резистентности организма, наблюдаемый в критические возрастные периоды [21], снижает устойчивость к туберкулёзной инфекции при психических травмах [23]. На основании обобщенных данных установлено, что туберкулёзом заболевают преимущественно лица пассивно-оборонительной структуры личности. Наряду с агрессивным отношением к людям, значительное место занимают жалобы невротического характера [9, 36, 55, 60].

Нейропсихологическое исследование больных туберкулёзом легких выявило, что для них характерен лобно-теменной синдромокомплекс [34, 37], в префронтальных корковых отделах наблюдается преобладание тормозного процесса, который характеризуется снижением аналитико-синтетической деятельности из-за недостаточности фазы предварительной ориентировки, фрагментарности восприятия информации, затруднений сопоставления, планирования и контроля действий. Эти нарушения выражаются в импульсивности принятия решений и поступков, ригидности установок и ограниченности анализа жизненных событий, снижении целенаправленности деятельности. В лобных субкортикальных медиобазальных отделах наблюдается значительное фоновое перевозбуждение корковых структур, что проявляется в поведении раздражительностью, экспрессивными вспышками гневных реакций, а в самочувствии – нарушением сна, аппетита, перепадами настроения. В заднемозговых отделах головного мозга – теменных, височных и затылочных – наибольшее функциональное снижение тонуса наблюдают в теменных долях, что обуславливает в психическом статусе больных высокую тревожность и склонность к мнительному восприятию реальности. Выявленные при туберкулёзе легких нарушения функционального состояния церебральных отделов ЦНС определяют необходимость их нейротропной коррекции [37].

Болезнь влияет на личность, приводит к переоценке системы ценностей и возникновению новых мотивов деятельности. Прослеживается неадекватное отношение к заболеванию и негативное отношение к лечению [4, 24, 44, 45, 46].

Следует отметить, что многие больные и до выявления туберкулёза легких имеют два и более хронических соматических заболевания. При этом только незначительная часть заболевших регулярно проходят медицинские осмотры, пунктуально выполняя назначения врачей, около трети нарушали предписания врачей, а более половины пренебрегали врачебными рекомендациями [32].

На фоне длительного лечения формируется синдром госпитализма, который усугубляет и без того тяжелое состояние большинства больных. Дефицит общения, замкнутое пространство, боязнь за здоровье близких, неизвестность и страх перед будущим являются основой формирующейся искаженной внутренней картины болезни, что для психосоматического больного крайне нежелательно [20, 34, 36, 44].

Больные, страдающие туберкулёзом легких, склонны к развитию психосоматических заболеваний, так как испытывают постоянное внутреннее напряжение. Они нуждаются в психологической коррекции, специальных тренингах по саморегуляции состояния и адекватному эмоциональному самовыражению [43, 55].

Следует отметить, что уровень знаний больных туберкулёзом о заболевании оказывает заметное влияние на исход болезни [10]. Для многих респондентов мнения знакомых людей являются единственным источником информации [11].

В ряде исследований показано, что у лиц БОМЖ, больных туберкулёзом, происходит сдвиг «с мотива – на цель». Для них характерно стремление к приобретению теплого ночлега, питания в больнице, пенсионного обеспечения и других льгот, «иммунитета» при незначительных правонарушениях. В этой группе пациентов часто встречаются лица с большим общим сроком пребывания в ИТУ, иногда совершившие преступления будучи еще несовершеннолетними, которые никогда не имели паспорта и собственного жилья. Факторы, являющиеся фрустрирующими и стрессогенными для обычных людей,

у лиц БОМЖ не вызывают эмоциональных откликов. Это является следствием выработанной под постоянным воздействием стресса психологической защиты [2, 9, 27].

Психосоциальные проблемы, которые причиняют заметное беспокойство больным, включают социальное клеймо («стигматизацию») и дискриминацию, страх и чувство вины, связанные с риском заражения окружающих, социально-экономическое и психологическое бремя хронического, угрожающего жизни заболевания, значительную зависимость от других, многочисленные неудачные курсы лечения и постоянное напоминание медицинских работников о вероятной неэффективности дальнейшей терапии, потерю членов семьи из-за болезни и сопутствующую бедность [6, 56].

Для повышения уровня дисциплины в лечебном учреждении, улучшения взаимодействия с медицинским персоналом необходима коррекция эмоциональных состояний, сглаживание депрессивных и агрессивных реакций [9, 10, 39, 46]. Для проведения психокоррекционных мероприятий у больных туберкулёзом необходимы методы и методики, наиболее полно соответствующие особенностям каждого конкретного пациента, которые должны быть выявлены в процессе психологической диагностики.

Первую группу наиболее распространенных методов психологической диагностики составляют методики, позволяющие уточнить психоэмоциональное состояние больных туберкулёзом легких. К ним относятся [30, 41]:

• Тест Люшера – для исследования личностно-эмоциональных характеристик больных

• Тест Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина для самооценки уровня реактивной и личностной тревожности

• Тест А. Басса и А. Дарки для диагностики показателей формы агрессии

• Тест САН (самочувствие, активность и настроение), направленный на самооценку больными своего эмоционального состояния

• СМИЛ (стандартизированный многофакторный метод исследования личности по Л.Н. Собчик)

• Субъективная оценка состояния по 10-бальной системе по сумме предъявляемых жалоб.

Вторая группа методик позволяет выявить личностные особенности больных туберкулёзом:

• Методика самооценки личности (О.И. Матков), изучающая общий уровень самооценки позитивного развития личности, отдельных ее факторов и качеств и степень ее адекватности

• Опросник ВКЛ (М.В. Чумаков) для диагностики основных компонентов волевой регуляции личности [49]

• ОтеЦ (И.Г. Сенин) – опросник терминальных ценностей личности [30]

• Проективные рисуночные тесты [30];

Третья группа методик занимает особое место в понимании психогенеза заболевания, т.к. помогает установить особенности межличностного взаимодействия больных туберкулёзом легких с их социальным окружением (родителями, коллегами по работе и т.д.), а также характерные стратегии поведения больных в конфликте. К ним относятся:

• Методика «завершения предложений» (Д.Сакс и С.Леви) для исследования направленности индивида и системы его отношений

• Фрустрационный тест Розенцвейга, исследующий поведение человека в конфликтной ситуации

• Тест Лири, изучающий стиль и структуры межличностных отношений [30].

Для совершенствования лечебно-реабилитационной помощи можно использовать сформированные психодиагностические комплексы, состоящие из методик, учитывающих возрастные категории детей и подростков. Они позволяют выявить факторы, связанные с развитием заболевания и его динамикой, оценить личностную реакцию на болезнь, дать динамическую оценку психологического статуса [6, 17].

В клинических и социально-медицинских исследованиях в последнее десятилетие серьезное внимание уделяется оценке качества жизни больных (КЖ). Качество жизни – это степень удовлетворения человеческих потребностей, восприятие индивидуумами их позиции в жизни в контексте культурных и оценочных систем, в которых они живут, и во взаимоотношениях с их целями, ожиданиями, стандартами и убеждениями [31, 47]. КЖ позволяет оценить физическое состояние больных, эмоциональное и социальное функционирование, повседневную активность, проведение досуга, а также демографические, психологические и духовные переменные индивида [53].

Виноградова М.В., Черкашина И.И., Перельман М.И. (1991) для оценки психического состояния и личностных особенностей больных туберкулёзом применили комплексное клинико-диагностическое исследование, включающее индивидуальную беседу с каждым пациентом [5].

В работах Е.М. Богородской, И.Д. Даниловой, О.Б. Ломакиной [9, 56] рассмотрен комплекс мероприятий по формированию у больных туберкулёзом стимулов для продолжения лечения:

• для всех больных:

– административные меры по организации непрерывного лечения больных туберкулёзом;

– санитарно-просветительская работа с пациентами;

– гуманное отношение медицинского персонала к пациентам.

• для медицинского персонала:

– мотивация для успешной организации работы.

• для пациентов из групп риска досрочного прекращения химиотерапии:

– материальное стимулирование;
– психологическая помощь;
– юридическая помощь.

В настоящее время наиболее актуальным является психосоматический подход к исследованию психогенеза туберкулёза легких, который ставит следующие задачи:

• Выявление типичных личностных черт больных туберкулёзом легких и патологических звеньев в системе отношений личности

• Определение условий формирования специфически патологического радикала личности туберкулёзного больного в родительской семье на основе болезненно заостренных характерологических черт родителей и особенностей внутрисемейного взаимодействия

• Изучение доминирующих эмоций и гипертрофированных эмоциональных реакций, возникающих в столкновении с окружающей социальной средой, характерных для больных туберкулёзом легких [37, 60]. Это позволяет адекватно оценить сущность нарушений адаптации туберкулёзных больных в социальной среде.

Еще H. Huebschmann (1952) указывал, что болезнь представляет эквивалент жизненно важного решения [54]. Выздоровление наступает, когда ситуация разрешается извне, в силу чего внутреннее решение заболеть становится излишним. И.Д. Серегин и Н.Ф. Воробьев (1987) показали необходимость разработки дифференцированных психореабилитационных мероприятий [33].

Г.Я. Кошелева (1987) доказала, что в реабилитации больных туберкулёзом важное значение приобретают степень активности его собственных усилий и чувство личной ответственности за выздоровление.

Л.Б. Худзик и соавт. (1997), Р.Ш. Валиев и Г.А. Идиятуллина (2000), М.И. Перельман (2006) [12, 24, 46] считают, что эмоциональный контакт с врачом и гуманное и доверительное отношение медицинского персонала могут оказаться решающими факторами в течение заболевания. Личность врача является комплексом душевных, моральных, этических стимулов, влияющих на выздоровление больного [13, 59].

Большое значение имеет мотивация медицинского персонала в профессиональной деятельности [11, 12].

«Основополагающими принципами работы с уязвимыми группами являются: Доступность, Добровольность, Доброжелательность, Доверие – этот четвертый принцип реализуется при соблюдении первых трех «Д» [17]. Кроме того, большое значение в работе с уязвимыми группами населения играет т.н. «клиент-ориентированный подход» и соблюдение конфиденциальности оказываемых услуг [17].

А.С. Толстых (2003) предлагает проведение психокоррекции при помощи различных методов психотерапии, использование адаптированные техники нейролингвистического программирования [44], особенно у лиц с неадекватным отношением к заболеванию.

Применение программы психокоррекционных мероприятий создает в окружении больного терпимую и доброжелательную обстановку [18].

Большое значение некоторые авторы придают обучающим программам. Например, в Ленинградской и Самарской областях для больных туберкулёзом легких проводилась социальная и психологическая коррекция. Мотивация пациента для преодоления болезни невозможна без наличия всего объема необходимой информации, которая должна быть не просто получена (услышана или прочитана), но и понята, осознана, удержана в памяти больного туберкулёзом и применена на практике для борьбы с недугом [26, 36].

Наибольшее внимание должно быть уделено пациентам в период ломки жизненного стереотипа, то есть в течение первых двух недель после выявления заболевания, когда у человека имеется острая потребность в информационной поддержке для формирования необходимых знаний, умений и навыков [27].

Не все авторы полагают, что для больных туберкулёзом обязательно нужна образовательная программа.

Богадельникова И.В. и Перельман М.И. с соавт. (1999) доказали, что положительное влияние на психоэмоциональное состояние впервые выявленных больных туберкулёзом оказывало амбулаторное лечение [6]. Такого же мнения придерживаются Л.Б. Худзик с соавторами [41, 46].

Задачи психологической реабилитации больных туберкулёзом легких соотносятся с этапами лечения и зависят от особенностей психологического состояния человека на каждом из них. При этом основными задачами психолога являются [38, 56, 59]:

– определение потенциальных возможностей психологической реабилитации пациентов;
– помощь пациентам в адаптации к условиям стационара;
– формирование уверенности в выздоровлении, доверия к действенности лекарственной терапии;
– формирование у пациентов мотивации для активного сотрудничества с медицинским персоналом;
– уменьшение у пациента страха, тревоги и неопределенности, формирование ощущения контроля над происходящим;
– коррекция чрезмерно беспокойного или легкомысленного отношения к болезни;
– формирование адекватного отношения пациентов к реакциям организма на прием противотуберкулёзных препаратов;
– помощь пациентам в принятии собственной ответственности за благоприятный исход лечения;
– обучение приемам саморегуляции психологического состояния и поддержания позитивного межличностного взаимодействия в условиях стационара, обучение навыкам конструктивного взаимодействия с людьми;

– оптимизация эмоционального состояния пациентов;
– профилактика социальной самоизоляции пациентов;
– поддержание активной личностной позиции пациентов в отношении собственного здоровья и лечения

Целью психологической реабилитации в фазе продолжения лечения является повышение стрессоустойчивости, профилактика преждевременного отрыва от терапии на предстоящем амбулаторном этапе лечения [38].

О.В. Бастрыкина доказала, что специалисту необходимо четкое представление о т. н. психотерапевтических «мишенях» [4], которыми могут быть различные типы личностного реагирования на болезнь, а также социальная дезадаптация.

По мнению некоторых авторов, основными мишенями психологической коррекции являются: «враждебность», «алекситимия», «моральная взыскательность», «зависимые тенденции» [34, 35, 37].

Р.Ш. Валиев (1999) считает, что психосоциальную реабилитацию не вполне правомерно относить к патогенетическому методу лечения, поскольку психоэмоциональные проявления, лежащие в основе заболевания, одновременно являются проявлением как собственно заболевания, так и побочного действия противотуберкулёзных препаратов [10,41].

Проведенный анализ публикаций, посвященных изучению психосоциальных особенностей больных туберкулёзом, свидетельствует о том, что их современный психологический и социальный портрет достаточно хорошо изучен. Назрела необходимость создания единого подхода в лечении этой опасной заразной болезни [9, 56].

По мнению большинства отечественных авторов, в настоящее время следует говорить не об одностороннем процессе психологического консультирования больного, а о взаимодействии, где больной выступает как активный и заинтересованный участник диалога [9,10, 32, 38, 48, 56].

Особое место в профилактике досрочного прерывания лечения туберкулёза занимает первичное консультирование, проводимое непосредственно после постановки диагноза. Оно является ключевым элементом формирования приверженности больного к лечению. Необходимо составлять индивидуальный план психологической, социальной и юридической поддержки для каждого больного на весь период противотуберкулёзной терапии [7, 9, 56].

Обучение больных туберкулёзом, как индивидуально, так и в группах, продемонстрировало высокую эффективность по сравнению с традиционными методами информирования пациентов о болезни [29].

Помощь больным должны оказывать: психологи, специалисты по социальной работе, юристы, менеджеры проектов, организаторы здравоохранения. Все они должны быть профессионально готовыми к работе с больными туберкулёзом и выступать единой командой. При этом каждый специалист выполняет специфическую работу в своей зоне ответственности, что существенно повышает эффективность деятельности всего коллектива, и, следовательно, увеличивает количество излеченных от туберкулёза. Для достижения желаемого уровня эффективности противотуберкулёзной терапии необходимо объединить усилия тех специалистов, чья помощь нужна конкретному больному [9, 16, 32, 48, 56].

Литература

1. *Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф. Александер. – М.: ЭКСМО, 2006.*
2. *Алексеева Л.П., Петровская М.В., Мартынова М.В., Зебницкая И.С. Опыт работы по социальной реабилитации бездомных больных туберкулёзом органов дыхания // Научные труды к 80-летию ведущего противотуберкулёзного учреждения г. Москвы, 10-летию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом / под ред. В.И.Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2007. – С. 132–138.*
3. *Алфеевский Н.А. О нервных и психологических явлениях у туберкулёзных // Современная психиатрия. – 1912. – № 10. – С. 707-742*
4. *Бастрыкина О.В. Медико-социальные проблемы мотивации в лечении больных туберкулёзом в новых экономических условиях: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002.*
5. *Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). – М.: Медицина, 1976.- 246 с.*
6. *Богадельникова И. В., Малиев Б. М., Жариков Н. М., Перельман М.И. Психологическая оценка с впервые выявленным туберкулёзом легких при различных организационных формах лечебного процесса // Пробл. туберкулёза.- 1999. – № 4. – С. 7-10.*
7. *Богородская Е.М. Организационные принципы при различном отношении больного туберкулёзом к лечению // [Электронный документ] 02.07.2008 г. Мат. Всерос. совещания главных врачей и руководителей организационно-методических отделов противотуберкулёзных учреждений Российской Федерации, 1-2 июля 2008 г. Ресурсный центр по изучению политики в сфере туберкулёза. URL: http://www.tbpolicy.ru/publications/index.php?id=59*
8. *Богородская Е.М. Больные туберкулёзом: мотивация к лечению // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2009. – № 2 – С. 3–11.*
9. *Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулёзом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2007. – № 3. – С. 46-64.*
10. *Валиев Р.Ш. Лечение больных туберкулёзом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни // Пробл. туберкулёза. – 1999. – № 2. – С. 27–31.*

11. Валиев Р.Ш., Богатова Э.В., Бурнашов Р.У. Уровень информированности пациентов противотуберкулёзных диспансеров и отношение их к лечебному процессу // Пробл. туберкулёза. – 2002. – № 6. – С. 10–14.
12. Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.А. К проблеме взаимоотношения врача и больного при туберкулёзе // Пробл. туберкулёза. – 2000. – № 1. – С. 4–7.
13. Викторов И.Т. Туберкулёз и психика // Вопросы взаимоотношений психического и соматического в психоневрологии и общей медицине. Труды Государственного научно-исследовательского института им. В.М.Бехтерева. – Т. 29. – Л., 1963.
14. Виноградов М.В., Черкашина И.И., Перельман М.И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулёза легких // Пробл. туберкулёза. – 1991.- № 10. – С. 41–43.
15. Гурылева М.Э., Герасимова О.И. Характеристика качества жизни больных туберкулёзом органов дыхания при амбулаторном режиме лечения // Пробл. туберкулёза. – 2002.- № 8. – С. 10–12.
16. Дегтярев А.А. Мультипрофессиональные команды при лечении больных туберкулёзом // Психосоциальная помощь больным туберкулёзом в Российской Федерации: Сб. статей. – Представительство благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США) в Российской Федерации, М.: «ЛексТорг», 2013.
17. Демьяненко Э.Р., Мельникова Е.А., Изупов В.А. Подходы к формированию приверженности к противотуберкулёзной терапии среди уязвимых групп населения // Психосоциальная помощь больным туберкулёзом в Российской Федерации: Сб. статей. – Представительство благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США) в Российской Федерации, М.: «ЛексТорг», 2013.
18. Зубова Е.Ю., Яицкий Ю.А. Влияние семейных и межличностных отношений на эффективность лечения активного туберкулёза легких у психических больных // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С.20-23.
19. Исаева Н.Ю., Галкин В.Б., Коваленко Н.А. [и др.] Оценка психоэмоционального статуса детей и подростков в условиях туберкулёзных стационаров и санаториев: пособие для врачей // Большой целевой журн. о туберкулёзе. – 1999. – № 4. – С. 29–38.
20. Лебедева Н.О., Сухова Е.В. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулёзом легких // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2006. - № 12. – С. 13–16.
21. Лукашова Е.Н., Игишева Л.Н., Копылова И.Ф. Психологические особенности больных туберкулёзом подростков// Пробл. туберкулёза. – 2002.– № 1. – С. 39–41.
22. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматический больной на приеме у врача: пер. с нем. [2-е изд.] – СПб., СПб. психоневрол. ин-т, 1996. – 255 с.
23. Модель Л.И. Очерки клинической патофизиологии туберкулёза. – М.: Медгиз, 1962. – 366 с.
24. Перельман М.И. Больной туберкулёзом и врач-фтизиатр // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2006. – № 5. – С. 3.
25. Петров С.П. О психике туберкулёзных // Современная психиатрия. – 1913. – № 9. – С. 673-694.
26. Положение о «Фтиза-школе» ГУЗ ЛО «Зеленохолмская туберкулёзная больница» // Фтизиатрическая служба Ленинградской обл. – состояние и перспективы развития: Сб. науч. тр. – СПб.: Изд-во ООО «Ривьера», 2005. – С. 341–345.
27. Пунга В.В., Алексеева Л.П., Рыбка Л.Н. и др. Выявление туберкулёза у бездомных и их социально-психологическая характеристика // Пробл. туберкулёза. – 1996. - № 6. – С.29 – 31.
28. Пуховский Н.Н., Алексеева М.А. Криминальная психопатология и пенитенциарная психиатрия // Психопатологические последствия чрезвычайных ситуаций / под ред. В.В. Макарова. – М.: Академ. проект; 2000. – С. 253 – 283.
29. Пьянзова Т.В. Обучение пациентов противотуберкулёзных учреждений на примере опыта Кемеровского областного противотуберкулёзного диспансера // Психосоциальная помощь больным туберкулёзом в Российской Федерации: Сб. статей. – Представительство благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США) в Российской Федерации, М.: «ЛексТорг», 2013.
30. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. – Самара: Издательский дом «БАХРАХ – М», 2011. – 672 с.
31. Рябов С.И., Петрова Н.Н., Васильева И.А. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом // Клин. медицина. – 1996. - № 8. – С. 29-31.
32. Сельцовский П.П., Стрельцов В.В., Золотова Н.В. Психологическое сопровождение терапии туберкулёза лёгких: Методическое пособие. – М.: МНПЦБТ, 2009. – 72 с.
33. Серегин И.Д., Воробьев Н.Ф. Психонейрофизиологические нарушения у больных туберкулёзом// VI Всеросс. съезд фтизиатров: Тез. докл.- Кемерово, 1987.- С. 197-199.
34. Сиресина Н.Н. Нейропсихологические особенности больных туберкулёзом // Сб. мат. 2-го Международного конгресса «Психосоматическая медицина – 2007». - СПб, 2007. - С. 142-143.
35. Сиресина Н.Н., Стрельцов В.В., Столбун Ю.В. «Психосоматический подход к проблеме туберкулёза легких» // Научн. тр. к 80-летию ведущего противотуберкулёзного учреждения города Москвы, 10-летию Московского городского научно–практического центра борьбы с туберкулёзом/ под ред. В.И. Литвинова.- М.: МНПЦБТ, 2007. – С. 123-126.
36. Соловей С.Д., Королева Е.Н., Лихачев А.А., Чубов В.П. Программа комплексного медико-социального и психологического обследования пациента фтизиатрической службы / Фтизиатрическая служба Ленинградской области – состояние и перспективы развития: Сб. науч. тр. – СПб.: Изд-во ООО «Ривьера», 2005. – С. 347 – 363.
37. Стрельцов В.В. Психологическое и нейропсихологическое сопровождение терапии туберкулёза легких: Методическое пособие. – МНПЦБТ, М., 2007. – 73 с.
38. Стрельцов В.В., Ломакина О.Б. Задачи психологической реабилитации на этапах лечения туберкулёза легких // Психосоциальная помощь больным туберкулёзом в Российской Федерации: Сб. статей. – Представительство благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США) в Российской Федерации, М.: «ЛексТорг», 2013.
39. Стрельцов В.В., Сиресина Н.Н., Баранова Г.В. Проблема туберкулёза легких с позиций психосоматического подхода //В сб.: Актуальные проблемы альтернативной и социальной педагогики, клинической психологии, психиатрии: традиции и перспективы междисциплинарного взаимодействия: мат. 1-й Международной научно-практич. конф. – Владимир, 2011. – С. 213–216.

40. Стрельцов В.В., Сиресина Н.Н., Золотова Н.В., Багдасарян Т.Р. К вопросу об оптимизации лечения при туберкулёзе легких // Актуальные проблемы туберкулёза и болезней легких: мат. научн. сессии, посвящ. 85-летию Центр. НИИ туберкулёза РАМН / под ред. В.В. Ерохина. – М., 2006. – С. 124-125.
41. Стрельцов В. В., Сиресина Н. Н., Золотова Н. В. и др. Изменение психоэмоционального состояния больных туберкулёзом лёгких на фоне психологического и нейропсихологического сопровождения противотуберкулёзной терапии // Пробл. туберкулёза. – 2009. – № 4. – С. 31-37.
42. Сухова Е.В. Поведенческая агрессия больных туберкулёзом легких и способ ее коррекции // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 13 – 17.
43. Сухова Е.В. Степень удовлетворения личностных потребностей у больных туберкулёзом легких // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2005.- № 1. – С. 47 – 50.
44. Сухов В.М., Сухова Е.В. Некоторые особенности качества жизни больных туберкулёзом легких // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 29 - 30.
45. Толстых А.С. Туберкулёз легких у жителей сельской местности в условиях Восточной Сибири (клинико-эпидемиологическое исследование): дис … канд. мед. наук. – Иркутск, 2000.
46. Худзик Л.Б., Толканица В.А., Панкратова Л.Э. Психологические и нравственные аспекты подготовки врача во фтизиопульмонологической клинике медицинского университета // Пробл. туберкулёза. – 1997. – № 2. – С. 58 -59.
47. Черкашина И.И., Перельман М.И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулёза легких // Пробл. туберкулёза. – 1991. – № 10. – С. 41 - 43.
48. Черняев И.А. Введение // Психосоциальная помощь больным туберкулёзом в Российской Федерации. Сб. статей. – Представительство благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» (США) в Российской Федерации, М.: «ЛексТорг», 2013.
49. Чумаков М.В. Эмоционально-волевая регуляция деятельности в социальном взаимодействии: автореф. … дисс. докт. психологич. наук, Ярославль, 2007.
50. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями лёгких // Пульмонология. – 1998. – Т. 8. – № 2. – С. 79- 81.
51. Шульгина Э.Л., Иммерман К.Л., Панаитова С.В., Панкратова Л.Э. Нервно-психические нарушения у впервые выявленных больных туберкулёзом легких и способы ее коррекции // Пробл. туберкулёза. – 1993. – № 4. – С.37 - 40.
52. Эпштейн Д.Я. Душа туберкулёзного в освещении художественной и научной литературы. – Киев, 1920.
53Escande M., Gardes J.P., Gayral L.F. // Reactions and psychic disorders in Besnier-Boeck-Schaumann disease: Clinical and psychological approach; application of a scale of aggressive behavior to the mental profile // Ann. Med. Psychol. (Paris). – 1980. – Vol. 138. – N 7. – P.813–828.
54. Huebschmann H. Psyche und Tuberkulose.- Stuttgart: Enke, 1952. – S. 192-216.
55. Jakubowiak W.M., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Danilova I.D., Lomakina O.B., Kourbatova E.V. Impakt of socio–psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia // Tuberculosis. – 2008. – Vol. 88. – P. 495-502.
56. Jakubowiak W.M., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Danilova I.D., Lomakina O.B., Kourbatova E.V. Social support and incentives programme for patients with tuberculosis: experience from the Russian Federation // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. – N 11. – P. 1210-1215.
57. Kissen D., Le Shan L.L. Psychosomatic aspects of neoplastic disease. Philodelphia,1964.- 493 p.
58. Laënnec R. De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic des maladies des paumons et de Coeur. – Paris, 1819.
59. Salles C.L.G., Conde M.B., Hofer C. et al. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, N 3. – P. 318-322.
60. Vega P., Sweetland A., Acha J. et al. Psychiatric issues in the managment of patients with multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – N 6. – P. 749-759.

Сведения об авторах

Ломакина Ольга Борисовна *– психолог, зав. кабинетом социальной, юридической, психологической помощи ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10,

e-mail: olga.lomakina.bm@gmail.com

Мартусова Екатерина Витальевна *– психолог кабинета социальной, юридической, психологической помощи ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Майстренко Александр Николаевич *– психолог кабинета социальной, юридической, психологической помощи ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»*

УДК 616.36.-002.2: 615.036.8

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Н.П. Блохина, Н.А. Малышев, Е.А. Нурмухаметова
ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Hepatitis C treatment – state–of–the–art and prospection

N.P. Blochina, N.A. Malyshev, E.A. Nurnuchametova

Мишенью нового подхода к лечению гепатита С – т.н. тройной терапии (добавление ингибиторов протеаз к комбинации пегинтерферона и рибавирина) становятся белки вируса гепатита С. Это позволило добиться устойчивого вирусологического ответа у 70% больных с генотипом 1, однако отмечен и рост частоты побочных эффектов в сравнении с интерферонотерапией. Поэтому идет поиск более эффективного лечения, включающего ингибиторы протеаз второго поколения (Simeprevir, Daclatasvir, Asunaprevir, Faldaprevir и другие), ингибиторы вирусных белков NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir) и РНК-полимеразы NS5B (нуклеозидные – Sofosbuvir, Mericitabine, и ненуклеозидные – в частности, находящиеся на разных фазах клинических испытаний препараты TMC-647055, VX-222, ANA598, IDX-375 и другие). Режимы тройной терапии с подключением новых препаратов прямого противовирусного действия и схемы без интерферона могут быть использованы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, с серьезными сопутствующими заболеваниями. Кроме того, некоторые препараты прямого противовирусного действия являются сильными ингибиторами независимо от генотипов ВГС. Для пациентов, трудно поддающихся лечению стандартными схемами, предложены четырехкомпонентные схемы лечения. В будущем врач получит возможность выбрать комбинацию из нескольких препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов и/или генотипов ВГС.

***Ключевые слова**: гепатит С, лечение, противовирусная терапия, интерферонотерапия, ингибиторы протеаз, ингибиторы NS5A, ингибиторы полимеразы NS5B.*

The target of the new approach to hepatitis C treatment – so called triple therapy (protease inhibitors additional to peginterferon and ribavirin) – are the viral proteins. The sustained virologic response achieved in 70% patients with genotype 1, however the increasing of adverse treatment events (in comparison with interferon therapy) was obtained. Therefore, more effective regimens, including the second generation of protease inhibitors (Simeprevir, Daclatasvir, Asunaprevir, Faldaprevir and others), viral proteins NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir) inhibitors and inhibitors of RNA-polymerase NS5B (nucleoside – Sofosbuvir, Mericitabine, and non-nucleoside – in particular, TMC-647055, VX-222, ANA598, IDX-375 and others, that are on different phases of clinical trials). The regimens of the triple therapy, including new drugs of direct antiviral action, and regimens excluded interferon may be implemented in patients with hepatocirrhosis and serious concomitant diseases. Moreover, some new drugs of direct antiviral action are strong inhibitors, irrespective of viral hepatitis C genotype. For patients with poor virologic response by standard regimens, four-component treatment is required. In future, individual-tailored treatment, depend on patients' peculiarities and/or viral hepatitis C genotype.

***Key words:** hepatitis C, treatment, antiviral therapy, interferon therapy, protease inhibitors, NS5A inhibitors, polymerase NS5B inhibitors.*

Гепатит С, так же как и туберкулёз, является одной из важнейших проблем мирового здравоохранения [8, 22]. Сочетание гепатита С с другими инфекциями или иной серьезной патологией внутренних органов может оказывать неблагоприятное влияние на течение обоих заболеваний и, без учета сопутствующей патологии печени, не позволяет достичь хороших результатов лечения [39]. Для того, чтобы выработать эффективную терапевтическую тактику при подобных микст-заболеваниях, необходимо изучение проблемы гепатита С и, в частности, принципов его лечения. По имеющимся оценкам, вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы примерно 170 млн. человек в мире [8]. Примерно у 70% пациентов после заражения может развиться хронический гепатит С (ХГС), у 20–30% заболевание прогрессирует и приводит к циррозу печени и

гепатоцеллюлярной карциноме [18]. Прогрессирование фиброза печени при гепатите С происходит медленно и не имеет прямой зависимости от длительности заболевания [30]. Стандартной специализированной медицинской помощью, в том числе и способствующей ограничению распространения инфекции, является лечение комбинацией пегинтерферона с рибавирином – так называемая двухкомпонентная терапия ХГС. Многолетний клинический опыт показал, что фибротические процессы в печени значительно меньше у пациентов, которые получали противовирусную терапию и достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО) после ее окончании, по сравнению с теми, которые не достигают УВО [14, 37].

Совсем недавно, с конца 2012 г., в России в клинической практике стала использоваться и новая схема лечения – так называемая тройная терапия. При ней предусматривается добавление ингибиторов протеаз – телапревира или боцепревира к комбинации пегинтерферона и рибавирина, которые были одобрены ранее для лечения гепатита С в США, Европе, и Японии [7, 9]. С этих препаратов началась терапия нового уровня, когда мишенью для препаратов стали белки вируса гепатита С. Новая терапия позволила повысить частоту УВО примерно до 70% у больных с 1 генотипом, которые справедливо считаются категорией, трудно поддающейся лечению. Однако первые режимы трехкомпонентной терапии привели к расширению спектра и росту частоты побочных эффектов в сравнении с развивающимися при интерферонотерапии [36]. Несовершенства трехкомпонентной терапии делают актуальными поиски более эффективного лечения. В ближайшем будущем в клиническую практику войдут новые препараты, ингибирующие белки ВГС. Для клиницистов, работающих с инфицированными вирусом гепатита С пациентами в повседневной практике, важно быть в курсе принципиально новых методов лечения ВГС.

Структура вируса гепатита С

Вирус гепатита С – это небольшой сферический РНК-содержащий вирус из семества *Flaviviridae*. Геном ВГС – однонитевая линейная РНК – кодирует единственный полипротеин, включающий структурные (С, Е1 и Е2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) белки [17]. Неструктурные белки, кодированные с разных зон, выполняют важные функции в процессе сборки ВГС. Информация, полученная при изучении данных структур, стала основой изготовления лекарственных препаратов, ингибирующих репликацию вируса гепатита С. Эти препараты получили название препаратов прямого противовирусного действия (ППРД). В зависимости от мишени для терапевтического воздействия, они делятся на несколько групп: 1) ингибиторы протеазы NS3/4A, 2) ингибиторы ВСГ NS5B-полимеразы, 3) ВГС NS5A ингибиторы.

Таблица 1. Ингибиторы протеаз второго поколения в клинических исследованиях

ПРЕПАРАТ	ФИРМА
Asunaprevir	BMS
Faldaprevir(BI 201335)	Boehringer
Semiprevir(TMC-435)	Tibotek
Sovaprevir	Achillion
Danoprevir	Roche
Vaniprevir(MK-7009)	Merck
ABT-450	Abbott
GS-9451	Gilead
MK-5172	Merck
ACH-2684	Achillion

Современное стандартное лечение ХГС на основе интерферонотерапии

Последние два десятилетия интерферонотерапия ХГС претерпевала значительные изменения в поисках повышения эффективности схем. Монотерапия интерфероном, комбинация интерферона с рибавирином и пегинтерферона с рибавирином последовательно позволили увеличить частоту УВО от примерно 5% до 40-80%, в зависимости от генотипов ВГС [27]. Исследование полиморфизма IL28B предоставило полезную информацию о реакции на интерферонотерапию, что может с успехом учитываться при планировании лечения пациентов, которым назначается двухкомпонентная терапия [24].

В 2011 г. телапревир и боцепревир стали первыми препаратами прямого противовирусного действия, которые были одобрены для лечения гепатита С. В одном из ранних исследований, в котором телапревир использовали в монотерапии, было установлено быстрое появление телапревир-резистентных вариантов ВГС – в пределах 14 дней от начала лечения [31]. Учитывая эти результаты, в последующих исследованиях телапревира и других первых ППРД монотерапию ограничивали несколькими днями. Сочетанное применение пегинтерферона и рибавирина с телапревиром предотвращает развитие лекарственно-устойчивых штаммов, и, в настоящее время, эта схема используется в исследовании новых ППРД.

Тройная терапия, включившая в себя комбинацию телапревира или боцепревира с рибавирином и пегинтерфероном-альфа, сегодня признана новым стандартом лечения больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса.

Телапревир (VX-950) является селективным ингибитором протеазы NS3/4A, необходимой для репликации ВГС [21]. Boceprevir (SCH 503034) – ингибитор ВГС серин-протеазы NS3. Проведенные клинические исследования схем лечения, включивших телапревир и боцепревир – ингибиторы протеаз первого поколения – свидетельствуют об их значительном подавляющем влиянии на ВГС, особенно у больных 1 геноти-

Таблица 2. Характеристики ингибиторов полимеразы

Характеристика	Ингибиторы полимеразы NS5B	
	Нуклеозидные аналоги	Ненуклеозидные аналоги
Эффективность	высокая / умеренная, стабильная при разных генотипах	умеренная, варьирует в зависимости от генотипов
Барьер к устойчивости	низкий	высокий
Токсичность	митохондриальная	зависит от специфического препарата
Кратность приема	1 раз в сутки	от 1 до 3 раз в сутки
Взаимодействие с лекарствами	минимальное	неизвестно

пом, не получавших лечения ранее [15, 28]. Определенный, но более скромный успех был достигнут и у категории «не ответивших на лечение» больных, особенно у больных с рецидивом [2]. Уроки использования тройной терапии позволили выделить ее основные преимущества и недостатки. К преимуществам следует отнести: повышение эффективности лечения у больных с 1 генотипом (разница с двойной терапией составляет около 25%), ранее не получавших лечение или после рецидива; укорочение длительности терапии, которое может быть реализовано у примерно 50% больных. Основными недостатками являются: низкий УВО у больных с циррозом и ранее «не ответивших на лечение»; лекарственные взаимодействия телапревира и боцепревира с отдельными препаратами, которые повышают риски токсичности и ограничивают эффективность; побочные эффекты; низкий барьер развития устойчивости; необходимость приема большого количества лекарств (10-12 табл. в день); режим дозирования (каждые 8 часов); высокая стоимость;

Ингибиторы протеаз второго поколения.

В последние годы продолжается разработка других ингибиторов протеаз – ингибиторов второго поколения. В целом эти препараты являются мощнейшими ингибиторами РНК ВГС, могут улучшать врожденный иммунитет макроорганизма, повышать чувствительность к интерферонам и являются препаратами для перорального приема. В настоящее время II и III фазы клинических исследований проходят сразу несколько новых ингибиторв протеаз (табл. 1) [1, 32, 38].

Полученные сегодня данные свидетельствуют о том, что ингибиторы второго поколения имеют улучшенный профиль безопасности, высокий барьер резистентности, более эффективны и при этом удобны в использовании – вводятся один раз в день. Так, Simeprevir (TMC-435), который в настоящее время находится в фазе III клинических исследований, на втором этапе исследований показал высокую эффективность при 24-недельном курсе в дозе 150 мг в день у ранее не леченных больных (86,1%), а также обнадеживающие результаты 48-недельного курса у больных с обострением (85%) и, особенно, у “не ответивших на лечение” (51% среди ранее «совсем не ответивших» и 75% – среди ответивших частично) [40]. При этом профиль и частота побочных эффектов у пациентов на тройной терапии с симепревиром не отличались от таковых при лечении только пегинтерфероном и рибавирином. Очень важным является тот факт, что ингибиторы протеаз второго поколения обладают широким охватом действия в отношении генетической вариабельности ВГС. Вирус гепатита С постоянно изменяется и мутирует при репликации – ежедневно воспроизводится более 1 триллиона вирионов. В процессе репликации вирус производит «неправильные» копии или делает ошибки в генетическом строении новообразованных вирусов. Процесс постоянной мутации помогает этому вирусу противостоять атакам иммунной системы организма: один квазивид уничтожается, на смену ему приходит другой. Способность к изменению (генотипы, подтипы, квазивиды) крайне затрудняют и лечение гепатита С [5]. Тем не менее, разработки в области создания препаратов прямого противовирусного действия дают основания для оптимизма. В частности, препарат МК-5172 в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином показал высокую эффективность в отношении генетически разнообразной панели генотипа 1a и 1b у ВГС-инфицированных пациентов [35]. Сегодня ингибиторы протеаз второго поколения изучаются в клинических исследований в разных режимах: ингибитор протеаз в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином – Faldaprevir (BI 201335) + Semiprevir (TMC-435) + Vaniprevir (MK-7009), два ингибитора протеаз в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином – Daclatasvir + Asunaprevir, ингибиторы протеаз в сочетании с ингибиторами NS5B и/или NS5A и с рибавирином без интерферона.

ВГС NS5A и NS5B ингибиторы

Репликации РНК ВГС предшествует образование репликативного комплекса. В состав этого комплекса входят вирусные белки NS5a, NS3/NS4a, NS5b.

Вирусный белок NS5A выполняют много функций, но наиболее важная из них – это регуляция сборки репликативного комплекса. Кроме того, этот белок может блокировать в клетке сигналы, ответственные за противовирусное действие. Проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют, что ингибиторы NS5A являются перспективными препаратами прямого действия с высокой мощностью и

хорошей безопасностью. Восемь ингибиторов NS5A исследуют на разных фазах клинических испытаний. В III фазе испытаний находятся препараты Daclatasvir (BMS) и Ledipasvir (Gilead). Препарат Daclatasvir в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином (в схеме, аналогичной тройной терапии с телапревиром) показал высокую эффективность у не получавших ранее лечение больных с генотипом 1b (87%) [16]. Ledipasvir зарекомендовал себя, как препарат с высокой активностью относительно как генотипа 1a, так и генотипа 1b, активен в отношении многих штаммов, устойчивых к ингибиторам протеаз и полимеразы, безопасен и хорошо переносится.

Белок NS5b обладает активностью РНК-зависимой РНК-полимеразы. Активный центр полимеразы ВГС находится в домене «ладонь» [11]. Домены «большой палец» и «пальцы» формируют туннель, по которому одноцепочечная РНК направляется в активный центр. В настоящее время разработано два класса препаратов-ингибиторов полимеразы NS5B: нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы. Нуклеозидные аналоги ингибиторов полимеразы преобразуются, внедряются в цепь РНК ВГС и разрывают цепь. Обычно они проявляют сходную эффективность в отношении всех генотипов ВГС. В настоящее время во II-III фазе клинических исследований находятся такие нуклеозидные аналоги как Sofosbuvir (GS-7977/ GS-7977 – Gilead), Mericitabine (Genentech), VX-135 (Vertex).

Тройная терапия комбинацией пегинтерферона с рибавирином и софосбувиром эффективна более чем у 90% пациентов, получавших лечение в течение 12 или 24 недель, независимо от генотипа ВГС [3]. Недавно было также сообщено, что комбинация софосбувира с рибавирином, примененная в течение 24 недель, приводит к повышению эффективности у больных, инфицированных генотипом 1 [25].

В отличие от нуклеозидных ингибиторов полимеразы, у ее ненуклеозидных ингибиторов был обнаружен ограниченный спектр активности в отношении различных генотипов и подтипов ВГС. Механизм действия ненуклеозидных аналогов связан с изменением структуры полимеразы путем связывания с ее различными центрами. В стадии изучения находятся ненуклеозидные ингибиторы полимеразы, связывающиеся с четырьмя различными участками, локализованными по периферии молекулы в ее структурных зонах. В отношении первого участка одним из перспективных препаратов зарекомендовал себя TMC-647055 (thumb I ингибитор) [6]. В отношении второго – VX-222 (thumb II ингибитор), который находится во II фазе испытаний [29]. Монотерапия этим препаратом в течение 3 дней снижает содержание РНК ВГС более чем на три порядка при всех генотипах, при этом побочные эффекты выражены незначительно. С третьим участком связывается препарат ANA598 (palm I ингибитор) который проходит клинические исследования и планируется к использованию в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином) [19]. С четвертым участком связывается препарат IDX-375 (palm II ингибитор), который уже показал обнадеживающие результаты, служащие основанием для продолжения исследований [4].

Более 10 ингибиторов полимеразы находятся сейчас на разных стадиях клинических исследований (табл. 2).

Комбинированная терапия различными противовирусными препаратами

В настоящее время интенсивно исследуются варианты тройной терапии с подключением новых препаратов прямого противовирусного действия и схемы без интерферона [10, 12, 20, 33, 41] (табл. 3).

Важным является то, что комбинации без интерферонов могут быть использованы у пациентов, которым их назначение противопоказано, например, больным с декомпенсированным циррозом печени, с серьезными сопутствующими заболеваниями. Кроме того, некоторые препараты прямого противовирусного действия являются сильными ингибиторами независимо от генотипов ВГС [13, 23]. Сочетание препаратов Daclatasvir и Sofosbuvir, с рибавирином или без него, обеспе-

Таблица 3. Варианты комбинаций с применением препаратов прямого противовирусного действия (II-III фаза клинических исследований)

Комбинация с пегинтерфероном и рибавирином		
Препарат	**Категория**	**Фирма**
Daclatasvir (BMS-79002)	Ингибитор NS5A	BMS
Semiprevir (TMC435)	Ингибитор протеазы	Janssen
Sofosbuvir	Ингибитор полимеразы	Gilead
Комбинации препаратов прямого противовирусного действия		
Препарат/группа	**Препарат/группа**	**Фирма**
ABT-450/ингибитор протеазы	ABT-267/ингибитор NS5A или	
ABT-333/ингибитор полимеразы	Abbott/Enanta	
Daclatasvir/ингибитор NS5A	Asunaprevir/ингибитор протеазы	BMS
Faldaprevir/ингибитор протеазы	GS-5885/ингибитор NS5A	Boehringer Ingelhem
Sofosbuvir/ингибитор полимеразы	BL207127/ингибитор полимеразы	Gilead
Sofosbuvir/ингибитор полимеразы	GS-5885/ ингибитор NS5A	Gilead

чивает повышение частоты УВО у не получавших ранее лечения пациентов с генотипами 1, 2 и 3 [34]. Начались испытания и четырехкомпонентных схем лечения, уже давшие обнадеживающие результаты у пациентов, относящихся к группе трудно поддающихся лечению стандартными схемами [26].

Набор препаратов-ингибиторов для разных белков ВСГ позволит подойти к специальной схеме терапии для пациентов с хроническим гепатитом С. В будущем врач получит возможность выбрать комбинацию из нескольких препаратов в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов и/или генотипов ВГС. Лечебные схемы, включающие препараты прямого противовирусного действия, которые планируются к использованию в широкой клинической практике, должны иметь более мощную эффективность, лучшую переносимость и, большинство из них – меньшую длительность терапии. Подобные схемы лечения гепатита С являются конечной целью проводимых исследований и наблюдений, которые в настоящее время продолжаются.

Литература

1. *Asselah T., Marcellin P. Direct acting antivirals for. the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow // Liver Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 88-102.*
2. *Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364 – P. 1207-1217.*
3. *Barreiro P., Vispo E., Poveda E. et al. Hepatitis C therapy: highlights from the 2012 annual meeting of the European Association for the Study of the Liver // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56. – P. 560-566.*
4. *De Bruijne J., van de Wetering, de Rooij J. et al. First-in-human study of the pharmacokinetics and antiviral activity of IDX375, a novel nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – N. 8. – P. 4525-4528.*
5. *Castro C., Amold J.J., Cameron C.E. Incorporation delity of the viral RNA-dependent RNA polymerase: a kinetic, thermodynamic and structural perspective // Virus res. – 2005. – Vol. 107. – P. 141-149.*
6. *Devogelaere B., Berke J.M., Vijgen L. et al. TMC647055, a potent nonnucleoside hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor with cross-genotypic coverage // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – N. 9. – P. 4676-4684.*
7. *Editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines: The Japan Society of Hepatology: Guidelines for the management of hepatitis virus infection // Hepatol. Res. – 2013. – Vol. 43. – P. 1-34.*
8. *El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 1264-1273.*
9. *European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection // J/ Hepatol – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.*
10. *Everson G.T, Sims K.D., Rodriguez-Torres M. et al. An interferon-free, ribavirin-free 12-week regimen of Daclatasvir (DCV), Asunaprevir (ASV), and BMS-791325 yielded SVR4 of 94% in treatment-naive patients with genotype (GT) 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – Boston, 2012. – Abstr. LB-3.*
11. *De Francesco R., Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C // Nature. – 2005. – Vol. 436. – P. 953–960.*
12. *Gane E.J. et al. Vertex Quad therapy yielded 83-93% SVR with 12 weeks duration of therapy: VX-222/Telaprevir in combination with Peginterferon-Alfa-2a and Ribavirin in treatment-naive genotype 1 HCV patients treated for 12 weeks: Zenith study, SVR12 Interim Analysis // 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. – Taipei, Taiwan, 2012. – Retrieved from the Internet < URL:http://www.natap.org/2012/APASL/APASL–11.htm>.*
13. *Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for hepatitis C // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 34-44.*
14. *Gentile I., Borgia G. Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52. – P. 778.*
15. *Gentile I., Viola C., Borgia F. et al. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection // Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16. – P. 1115-1121.*
16. *Hezode C. et al. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – San Francisco, 2011. – Abstr. 227.*
17. *Kanda T., Steele R., Ray R., Ray R.B. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect // J. Virol. – 2007. – Vol. 81. – P. 669-676.*
18. *Kanda T, Yokosuka O, Omata M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // Biology. – 2013. – Vol. 2. – P. 304-316.*
19. *Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Rustgi V.K. et al. Safety and antiviral activity of ana598 in combination with pegylated interferon alpha2a plus ribavirin in treatment-naive genotype 1 chronic HCV patients // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52 (suppl. 1). – S. 467.*
20. *Levin J., Poordad F., Lawitz1 E. et al. Interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/- Ribavirin achieve high SVR12 and SVR24 rates in patients with chronic HCV genotype 1b // 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. – Singapore, 2013 http://www.natap.org/2013/HCV/060713_02.htm*
21. *Lin C., Kwong A.D., Perni R.B. Discovery and development of VX950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3.4A serine protease // Infect. Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6. – P. 3-16.*
22. *Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 29. – N. 5. – P. 481-491.*
23. *Lok A.S., Gardiner D.F., Lawitz E. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1 // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 216-224.*
24. *Nakamoto S., Kanda T., Imazeki F. et al. Simple assay based on restriction fragment length polymorphism associated with IL28B in chronic hepatitis C patients // Scand. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46. – P. 955-961.*

25. Osinusi A., Heytens L., Lee Y. et al. High efficacy of GS-7977 in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks in difficult to treat HCV infected genotype 1 patients // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – Boston, 2012. – Abstr. LB-4.
26. Penney M.S., De Souza C., Seepersaud S. et al. All IL28B genotypes have high SVR rates in patients treated with VX-222 in combination with Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin in the ZENITH Study // 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). – Barcelona, 2012. – Abstr. 1203.
27. Poordad F., Dieterich D. J. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging directacting antiviral agents // Viral Hepat. – 2012. – Vol. 19. – P. 449-464.
28. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1195-1206.
29. Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Conway B. et al. Safety and antiviral activity of the HCV non-nucleoside polymerase inhibitor VX-222 treatmentnaïve genotype 1 HCVinfected patients // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52 (suppl. 1). – S. 14.
30. Sarin S.K., Kumar M. Natural history of HCV infection // Hepatol. Int. – 2012. – Vol. 6. – P. 684-694.
31. Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D. et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 1767-1777.
32. Schaefer E., Chung R. Anti-hepatitis C virus drugs in development // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 1340–1350.
33. Sulkowski M., Gardiner D., Lawitz E., et al. Potent viral suppression with all-oral combination of Daclatasvir (NS5A inhibitor) and GS-7977 (NS5B inhibitor), +/- Ribavirin, in treatment-naive patients with chronic HCV GT1, 2, or 3 // 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). – Barcelona, 2012. – Abstr. 1422.
34. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5a inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5b inhibitor) with or without ribavirin, in treatmentnaive patients chronically infected with HCV GT 1, 2, or 3 // 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Program and abstracts. – Boston, 2012. – Abstr. LB-2.
35. Summa V., Ludmerer S.W., McCauley J.A. et al. MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – P. 4161-4167.
36. Tosone G., Borgia G., Gentile I. et al. A case of pegylated interferon alpha-related diabetic ketoacidosis: can this complication be avoided? // Acta Diabetol. – .2007. – Vol. 44. – P. 167-169.
37. Tsuda N., Yuki N., Mochizuki K. et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 74. – P. 406-413.
38. Welsch C., Jesudian A., Zeuzem S. et al. New directacting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives // Gut. – 2012. – Vol. 61 (Suppl 1). – P. i36–i46.
39. Yew W.W/, Leung C.C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity // Respirology. – 2006. – Vol. 11. – P. 699–707.
40. Zeuzem S., Berg T., Gane E. et al. TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: final SVR24 results of the aspire trial // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56 (Suppl 2). – S1-S2.
41. Zeuzem S., Buggisch P., Agarwal K. et al. The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C // Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – P. 749–758.

Сведения об авторах

Блохина Наталья Петровна *– заведующая отделением вирусных гепатитов, вирусных инфекций и паразитологии Консультационно-диагностического центра ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».*

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 63
Тел.: (495) 942-40-52; (495) 942-40-63
e-mail: Natblokhina@mail.ru

Малышев Николай Александрович *– главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор.*

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 63
Телефон (495) 490-14-14
e-mail: info@ikb1.mosgorzdrav.ru

Нурмухаметова Елена Андреевна *– заместитель главного врача ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» по амбулаторно-поликлинической работе, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, профилактики, диагностики вирусных гепатитов с клиническим отделением ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, кандидат медицинских наук.*

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 63.
Тел.: (495) 942-40-52; (495) 942-40-63
e-mail: propeg@mail.ru

Личность, с которой состоялся наш разговор, уникальна и в чём-то непревзойдённа. Врач, учёный, организатор, аналитик, педагог. Объединившись воедино, такие разные на первый взгляд специальности, стали делом её жизни.

У нас в гостях профессор Маргарита Викторовна ШИЛОВА – фтизиатр и эпидемиолог, известный в российской медицине своими научно-практическими исследованиями.

«ГОВОРЮ И ПИШУ, ЧТО СЧИТАЮ ПРАВИЛЬНЫМ»

Диалог с Маргаритой Викторовной Шиловой ведёт врач и журналист Татьяна Мохрякова.

Our guest – Professor M.V. Shilova

Туберкулёз в России

На встречу со мной пришла энергичная, целеустремлённая, со своими книгами и таблицами – готовая убедить собеседника – профессор Шилова. Её книга «Туберкулёз в России» была и у меня. С разговора о ней мы и начали диалог.

Маргарита Викторовна, как давно выходит Ваш сборник и как пришла идея его написания?

– Он выходит с 1996 года и рассказывает о ситуации по туберкулёзу в стране. В 1991 году директор НИИ фтизиопульмонологии Алексей Алексеевич Приймак попросил меня взять под контроль статистику по туберкулёзу в России. Тогда в нашем институте и начала впервые создаваться база данных по туберкулёзу. Кроме этого, регулярно общаясь с фтизиатрами в разных регионах страны, я понимала, что анализ ситуации позволит определить основные направления их деятельности и поможет им улучшить организацию противотуберкулёзной помощи населению.

Вы знаете и полезную фактическую информацию по туберкулёзу в стране, и ту, которую не желательно знать всем. На Вас груз ответственности за всю Россию. Как Вы с этим грузом справляетесь?

– Моё отношение к этому таково: всю информацию, которую имею, я обязательно озвучиваю и в письменном, и в лекционном виде, и в докладах, и в интервью. Я считаю, что о туберкулёзе скрывать ничего не надо. Необходимо показывать обществу реальные данные.

Реальные, то есть достоверные?

– Да, многие годы я занимаюсь проблемой достоверности показателей. Разработав систему анализа, я понимаю, что, сопоставляя различные показатели, можно выявить и нечаянные ошибки, и предумышленные, когда кто-то хочет улучшить показатели.

Приведите, пожалуйста, пример такой предумышленности.

– Возьмём показатель: процент больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких (ФКТЛ) среди всех впервые выявленных больных. Если он высок, это говорит о плохой организации выявления больных туберкулёзом в регионе. Смотрим отчёт: процент больных с ФКТЛ, взятых на учёт, мал. Мал и процент излечения впервые выявленных больных. Возникает вопрос: почему мало излеченных, если так мало больных с трудно поддающимися излечению формами туберкулёза – с ФКТЛ? Я знаю, как формируются различные показатели, поэтому за каждой цифрой вижу больного человека.

Вашему мнению доверяют как высшему экспертному, принимают его за истину. Как Вы относитесь к этому?

– Для меня важно, что занимающиеся фтизиатрией врачи и исследователи знают мои работы и основываются на них при составлении своих отчётов. В некоторых регионах головные противотуберкулёзные диспансеры (ПТД) сами стали издавать подобные брошюры с глубоким анализом.

Своим анализом ситуации по туберкулёзу в стране Вы не просто констатируете факты, но и обозначаете тенденции. Эта работа предполагает аналитические способности, с которыми надо родиться или можно развить в себе?

– Во время обучения в старших классах школы у нас преподавали логику и психологию, что мне очень помогло в будущем. К тому же, у меня всегда было и есть стремление докопаться до истины. А потом были очень хорошие учителя.

Читать цифры обычному человеку скучно. Вы обращаете цифры в слова. Прочтя Ваш ежегодный анализ – книгу «Туберкулёз в России», становится ясно, что Вы видите за цифрами нечто большее.

– Этот анализ основан на знании фтизиатрии и организации помощи больным туберкулёзом. По окончанию института я работала сначала в клинике института туберкулёза, затем в ПТД. А занявшись наукой, после того, как сама овладела определенными знаниями, я много ездила по регионам для оказания помощи фтизиатрам, читала лекции, и всегда была благодарна слушателям за каждый заданный ими вопрос. Ибо он требовал не только ответа, но и высвечивал проблему. Знание практической медицины и тесное сотрудничество с фтизиатрами всегда шло на пользу и им, и мне.

Маргарита Викторовна, какой фактор является основным для улучшения ситуации по туберкулёзу в стране?

– Основным фактором уменьшения распространенности туберкулёза является повышение уровня жизни населения. Насколько уровень жизни людей влияет на смертность от туберкулёза, видно из рисунка.

Первый скачок роста смертности от туберкулёза в России был в 1993 году – на 34,4%, второй – на 29,9 % в 1999 году. Вспомните: в 1991 году ухудшился уровень жизни людей за счёт кризиса. Кризис 1998 года вновь дал рост показателей смертности населения от туберкулёза.

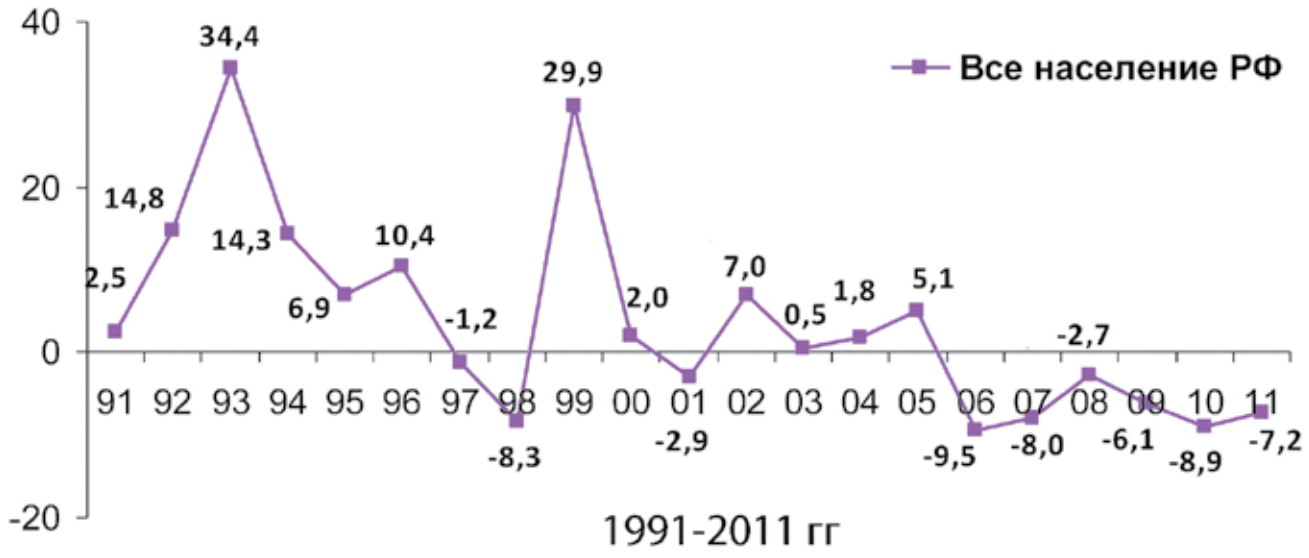
Кому в первую очередь нужны Ваши данные? Правительству, Минздраву, врачам или обществу в целом?

– Думаю, что всем. Минздраву – чтобы планировать медицинские мероприятия. Правительству – чтобы знать ситуацию в стране, а обществу – чтобы каждый человек внимательно относился к своему здоровью.

С какого времени головные ПТД начали вести строгий контроль заболеваемости, смертности от туберкулёза и проведения основных противотуберкулёзных мероприятий?

– В 1972 году, во время очередной командировки в регионы России, я увидела, что диагноз «Туберкулёз» в туберкулёзных кабинетах и отделениях, а нередко и в районных, и даже в городских ПТД ставят на основании заключения рентгенолога по данным рентгеноскопии органов грудной клетки. Лечение больных туберкулёзом назначалось не всегда адекватное и проводилось нередко без надлежащего контроля над приемом больным лекарственных препаратов. Все это приводило к гипо- и гипердиагностике туберкулёза и к низким результатам лечения. Я предложила, чтобы областные, краевые и республиканские ПТД осуществляли централизованный контроль качества диагностики туберкулёза и лечения больных туберкулёзом и принимали соответствующее решение только на основании заключения комиссии. На первом этапе

Темпы изменения показателя смертности населения России от туберкулёза (в %).



разработка этой системы началась с контроля качества диагностики туберкулёза, в которой участвовали и профессор Е.А. Гинзбург, и к.м.н. М.П. Жукова. В дальнейшем мною была разработана целая система централизованного контроля всех основных противотуберкулёзных мероприятий в регионе на уровне головных ПТД, которая была утверждена Минздравом России в 1979 году.

Вы одна делаете «Туберкулёз в России» или над книгой работает коллектив авторов?

– Над книгой я работаю одна, но статистические данные получаю из Главного вычислительного центра России. Техническую помощь оказывают сотрудники института, где я работаю.

Цифры – хитрая вещь, хотя и чёткая. На них можно взглянуть с разных сторон. А можно, добавив к одной и той же цифре разные частицы или наречия (уже, только, лишь, всего) изменить её значение…

– Имея опыт работы со статистическими данными, я стараюсь оценить ситуацию достоверно, не использовать в «скользких» ситуациях спасительные обороты или наречия. В высказывании своего мнения, если я уверена в нём, независима. Никогда не покривлю душой во имя чего-то. Хотя предложения такие в жизни получала. Думаю, что меня могут не любить, но уважают за эту честность.

Ошибочные результаты могут дорого стоить. На выходе может быть необъективная картина заболеваемости и распространённости туберкулёза.

– Да. Сейчас меня волнует то обстоятельство, что в некоторых регионах работников организационно-методических кабинетов головных ПТД не допускают в статистическое управление для сверки данных о причинах смерти больных туберкулёзом (по свидетельствам о смерти) под предлогом того, что эти данные персонифицированы. Хотя там, где хотят знать и знают правду, ситуация более объективна.

У меня складывается впечатление, что у нас в стране не работает социальный маркетинг по туберкулёзу. В обществе по-прежнему устойчиво представление о том, что туберкулёзом болеют только лица БОМЖ и заключённые. А то, что это инфекция, которой может заболеть каждый, для многих открытие. Почему, на Ваш взгляд, это происходит?

– Для того, чтобы информация стала более открытой, каждый год выпускается книга «Туберкулёз в России», правда она для специалистов.

Да, но тираж Вашей книги всего 500 экземпляров. Думаю, интересующемуся, переживающему за своих больных и ситуацию по туберкулёзу в своём городе врачу всегда интересно сравнить цифры заболеваемости и распространённости туберкулёза (болезненности) на своём участке и в России. Это отчасти покажет эффективность его работы. Может быть, Ваш ежегодный анализ должен быть более доступен, то есть тираж книги быть большим?

– Тираж книги – это вопрос к издателям. Для коллег могу сказать: все врачи, кто хотел бы иметь у себя книгу «Туберкулёз в России», могут обращаться напрямую ко мне.

О времени, о жизни, о себе

Маргарита Викторовна, расскажите, пожалуйста, как начался Ваш путь в медицине.

– Заканчивая лечебный факультет Первого московского медицинского института, я хотела стать офтальмологом. С V курса занималась на кафедре в офтальмологическом кружке. Но вскоре стало известно, что субординатура по узким специальностям отменена, и я встала перед выбором будущей специальности. Думаю, что свой выбор сделала благодаря педагогу кафедры фтизиатрии Михайловой, у которой не только училась на IV курсе основам профессии, но и клиническому мышлению. Пройдя субординатуру по фтизиатрии, трёхгодичную ординатуру на кафедре академика Ф. В. Шебанова, где работала под непосредственным руководством Анны Дмитриевны Евдокимовой, я три года по распределению работала участковым фтизиатром в туберкулёзном отделении Центральной поликлиники МВД. Освоив диспансерную работу, в 1960 году вернулась в родной институт – НИИ фтизиопульмонологии, где работаю по сей день. Кроме того, четыре года моей фтизиатрической биографии были отданы работе в Туве.

Видимо, глубокое знание офтальмологии помогло Вам увидеть во фтизиатрии нечто большее, чем ужасающую людей болезнь…

– А знаете, в юности я была уверена, что рождена актрисой. Была успешной ученицей хореографического кружка московского городского Дворца пионеров, занятия в котором вела сама Лепешинская.

Наверное, эти занятия не прошли даром. Артистизм лектору необходим. Маргарита Викторовна, в чём радость и загадки Вашей работы?

– Загадки – основа жизни учёного. Разгадывая их, испытываю профессиональную радость, которая усиливается тем, что в последнее время расширились возможности анализа эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, улучшилась организаторская работа фтизиатрической службы. Данные статистики стали более достоверными.

Часто люди учатся именно на ошибках и конфликтах, которые могут дать старт новым начинаниям, заставить

идти дальше, выше, глубже видеть проблемы. У человека Вашего уровня за такую долгую и насыщенную жизнь наверняка не всё шло гладко. Наверняка у Вас были конфликты. Расскажите о них и о том, чему они Вас научили.

– В 1978 году, спустя два года после защиты, ВАК не утвердил мою докторскую диссертацию: усилиями группы оппонентов утверждение диссертации приостановилось на пять лет. Пришлось многие годы доказывать свою правоту. Но диплом доктора медицинских наук мне все же выдали в 1981 году. Этот конфликт научил меня отстаивать свои идеи. А ещё тому, что в такие непростые моменты жизни надо всегда соблюдать этику: использовать тон и обороты речи, не обижающие оппонентов. И, конечно, не горячиться: подумать час, два, иногда несколько дней, и только потом принимать решение.

Атака на меня в научных кругах была ещё и в 80-е годы. Но тогда судьба распорядилась так, что я должна была уехать от этого конфликта на четыре года в Туву. А по возвращению в Москву вновь занялась научной и организаторской работой во фтизиатрии.

Как правильно использовать привилегии?

Настало время поговорить о Вашей тесной связи с тувинской землёй. Знаю, что в 2005 году Президент Тывы наградил Вас медалью Республики Тыва «За трудовую доблесть». Такие награды – результат большой плодотворной работы. Расскажите, пожалуйста, с чего всё начиналось.

– В первый раз я приехала в Туву в 1966 году в командировку. Край покорил меня своей красотой. Степи, горы, вода, знаменитый Усинский тракт, место слияния малого и большого Енисея: географический Центр Азии... А главное – удивительный народ. Полный интернационал: главным врачом республиканского ПТД был тогда К.Н. Цой, его зам. – Е.М. Месько, главный рентгенолог – Ф.Я. Эпп, ещё один зам. – Зоя Тюлюшевна Солчак. Курировала я этот край полвека. А позже в течение четырёх лет даже жила и работала там.

Перед нашей встречей я узнала, что, работая в Туве, Вы достигли там таких невиданных результатов в профилактике туберкулёза, которые и сегодня восхищают коллег. Заболеваемость туберкулёзом в республике снизилась во время Вашей курации Тувы почти в 3 раза. На что Вы повлияли: на правильное ведение статистики или на выявляемость и адекватное лечение больных туберкулёзом?

– Когда я впервые приехала в Туву, обращал на себя внимание очень низкий уровень жизни людей. Там мало кто соблюдал правила гигиены, люди мало знали о массовых медицинских осмотрах с целью выявления туберкулёза. Но, несмотря на сложные географические, ландшафтные и климатические особенности, низкую плотность населения, тогда в Туве на уровне республиканского ПТД применительно к местным особенностям удалось разработать систему централизованного контроля основных противотуберкулёзных мероприятий. Вскоре она быстро и эффективно начала осуществляться по всей территории Тувинской республики.

Однако, несмотря на высокий уровень организаторской работы, заболеваемость туберкулёзом оставалась чрезвычайно высокой. А заболеваемость туберкулёзом детей была выше, чем взрослого населения.

Я предложила провести химиопрофилактику туберкулёза всему сельскому населению. Поняв, что давать людям препараты на руки – пустое дело, мы организовали контролируемое лечение: выдавали изониазид и витамин B_6 только «в рот».

Для начала эксперимента мы приехали в один из сумонов. Так называется тувинское сельское поселение, где живёт от 500 до 1500 жителей. Закрепили за каждым живущим в сумоне человека, назвав его «химизатором». Он раздавал людям персонально лекарства: один «химизатор» контролировал 5 домов. Завели для каждого «химизатора» тетрадь, куда он записывал всех, кто принял при нём препараты, и эти люди расписывались за каждый приём. В каких-то учреждениях, например в детских, – там, где была возможность – во время приёма таблеток давали стакан молока. Через некоторое время мы увидели, что система работает.

Постепенно подобную работу мы организовали ещё в нескольких сумонах. Увидев, что дело идёт, мы вместе с главным врачом республиканского ПТД и министром здравоохранения обратились в Правительство Тувы. Вскоре вышло Постановление Правительства об обязательном проведении химиопрофилактики туберкулёза всему сельскому населению контролируемым методом. Отвечали за всё исполкомы при участии партийных органов. В течение года всем селянам Тувы была проведена химиопрофилактика. Анализировали ситуацию сами районные фтизиатры, вместе с фельдшерами. По итогу работы они выступали на конференциях и отметили, что у них стала снижаться не только заболеваемость туберкулёзом, но и общая заболеваемость. Через год заболеваемость туберкулёзом снизилась на 20%. Потом ещё на 20%. Таким образом, начав проводить мероприятия с начала 80-х годов, к середине восьмидесятых ситуацию в республике существенно улучшили и значительно уменьшили заболеваемость туберкулёзом детей. Заболеваемость туберкулёзом сельского населения Тувы снизилась почти в три раза. Максимальное снижение заболеваемости было достигнуто к 1985 году.

Хватало ли лекарств?

– Хватало. Дополнительные заявки на лекарственные препараты всегда удовлетворялись Минздравом РСФСР.

Можно ли этот опыт химиопрофилактики применить ко всей России?

– Для сельской местности, думаю, можно. Особенно в северных регионах и в сельской местности с большой распространенностью туберкулёза.

Как в Москве отреагировали на Вашу столь плодотворную работу?

– В НИИ фтизиопульмонологии вначале не поверили тому, что можно организовать контролируемую химиопрофилактику туберкулёза всему сельскому населению. Подумали, вероятно, что это подтасовка фактов. Направили бригаду с проверкой. Впоследствии один из проверяющих докладывал на учёном совете института, как, приехав в сумон, он встретил жителя деревни, не очень хорошо говорящего по-русски, и спросил его: «А что такое химиопрофилактика?» И тот почти без запинки ответил: «Это когда таблетку кладут в рот». Идя по деревне дальше, он другому жителю задал тот же вопрос и услышал ответ: «Я – химизатор. Вот у меня тетрадка, я был в таких-то домах, а сейчас меня отпустили раньше с работы, чтобы я раздал эти таблетки».

В 1985 году Вы приехали в Туву женой министра. Привилегированное положение, масса преимуществ. А оказалось, что все эти дары судьбы Вы использовали во благо республики и страны. Расскажите, пожалуйста, о годах жизни в Туве.

Я прожила в Туве четыре года: с 1985 по 1989 год. Заведовала кафедрой медицинской подготовки Государственного педагогического университета. Эту кафедру организовали для меня – единственного тогда доктора медицинских наук в республике. Я организовала и несколько перестроила работу со студентами: преподавала всё с практическим уклоном и студентки в итоге получали дипломы медсестёр. Работа кафедры оценивалась весьма высоко. Работать в полную силу – вот и вся привилегия.

Помнили ли тувинцы Вас как организатора химиопрофилактики в республике?

– Расскажу Вам в ответ на этот вопрос интересный эпизод. Через несколько лет после завершения программы химиопрофилактики туберкулёза я приехала в Туву на встречу с Президентом республики. К моему удивлению, ему меня не представили. Я была крайне удивлена этому. А он мне говорит: «Маргарита Викторовна, кто же Вас не знает? Мы под Вашим руководством клали таблетки в рот». В тот период он был председателем Исполкома одного из крупных районов Республики Тыва.

О фтизиатрии и эпидемиологии

Вы не жалеете, что ушли из практической медицины в науку?

– Сейчас уже нет: то, чем я занимаюсь сегодня, очень интересно для меня и, на мой взгляд, приносит пользу всей фтизиатрии и нашему обществу. Хотя, думаю, что я могла бы быть хорошим практикующим врачом. Вспоминаю один эпизод. После смерти Сталина была большая амнистия. Я тогда училась в ординатуре и дежурила в клинике. Одна на 450 коек терапевтического корпуса. Ночью прибегает ко мне медсестра с жалобой и с предложением вызвать милицию: на лестничной клетке больные играют на гитаре, шумят, пьют, играют в карты. А буквально накануне один больной в хирургическом корпусе во время дежурства ударил ножом хирурга. Я до сих пор помню, как стучало моё сердце, пока я поднималась на третий этаж. Подходя к этой компании, я увидела больного, который два года назад лежал в моей палате. Вспомнив его фамилию, я пригласила его пройти в кабинет и с замиранием сердца думала: «Придет – не придет?» Вдруг он заходит с извинениями: «Мы не знали, что Вы дежурите. Возьмите мою гитару. Мы расходимся». Сейчас я этого больного смутно помню, но его огромную каверну справа под ключицей не забыла.

Скажите, а Вы тогда и пневмотораксы накладывали сами?

– Да. Я по 20 пневмотораксов в день накладывала, проводила пневмоперитонеумы, лечила плевриты, вводила стрептомицин посредством эндолюмбальных пункций больным туберкулёзным менингитом. Было сложно. Пациенты лежали у нас по 10 месяцев, и каждый день был обход, на котором надо было о чём-то говорить с больным человеком. Думаю, я была бы не плохим лечащим врачом…

Но тогда наука потеряла бы аналитика и учёного. Наверняка у Вас есть и медицинские тайны. Может, Вы откроете нам какую-нибудь, которая может послужить уроком для коллег?

– Пожалуй, тайн нет… Поделюсь размышлениями: если у меня есть какая-то мысль, решение, задумки, я их раньше времени не открываю. Этот урок вынесен мною со времени работы над докторской диссертацией. Она, кстати, называлась «Значение рентген-положительных контингентов в эпидемиологии туберкулёза». Для диссертации в течение 12 лет были проанализированы результаты обследования 337 тысяч человек среди населения Марийской республики. Я изучала уровень заболеваемости лиц при различном характере остаточных изменений в лёгких. Уже был собран весь материал. Я рассказала содержание диссертации по главам в кругу фтизиатров. И вдруг получила автореферат чужой диссертации с моими выводами. Пришлось перестраивать план диссертации, дополнительно набирать материал.

Как Вы работаете с учениками?

– Когда работаешь с учениками, надо им дать возможность творить. Я за учеников диссертации не пишу. Могу предложить

тему диссертации или ее предлагает сам соискатель. Затем мы чётко прорабатываем методы исследования, а в дальнейшем методы обработки материала, распределяем материал по главам. Когда диссертация написана в черновом варианте, мы садимся вместе и разбираем каждую фразу, уточняем, что каждый из соискателей хочет сказать в своей работе и как правильно сформулировать то или иное предложение.

Что Вы думаете о роли препарата «Диаскинтест» в диагностике туберкулёза?

– С моей точки зрения, возможно его применение в качестве дополнительного теста для диагностики туберкулёза, а также для уточнения характера положительной реакции на туберкулин – инфекционной или поствакцинальной аллергии.

Об учителях и коллегах

Какие имена отечественных фтизиатров Вы хотели бы вернуть из забвения?

– Многих. Заведующего кафедрой фтизиатрии нашего института Филиппа Васильевича Шебанова; автора учебника, по которому я училась фтизиатрии, Германа Рафаиловича Рубинштейна; профессора Илью Иммануиловича Соркина; известного рентгенолога профессора Константина Васильевича Помельцова, зав. кафедрой туберкулёза профессора Кочнову Ирину Еремеевну, заместителя директора по науке нашего института Дмитрия Дмитриевича Асеева… Всех не перечислить…

Чему вы научились у коллег?

– У старших коллег мы училась этике, отношению к больному, особенностям интерпретации данных. Благодаря их урокам у меня и сегодня за каждой цифрой стоит больной.

У меня сложилось впечатление, что фтизиатры – менее меркантильны, чем другие специалисты. Правда ли, что фтизиатрия затягивает? И люди – врачи, сёстры, учёные, пришедшие бороться с туберкулёзом, не уходят из профессии или, уйдя, возвращаются?

– Когда моя дочь училась в школе, она спросила у меня: «А больного любить надо?» Я ей ответила: «Нет. Его надо уважать и стараться ему помочь. Надо относиться к нему так, как бы ты отнёсся к самому близкому человеку».

Больные туберкулёзом часто социально дезадаптированы. Относится к ним как к своим близким не каждый сможет. А фтизиатр делает это каждый день. Считаю, что во фтизиатрических коллективах собираются уникальные люди. К фтизиатрам, особенно работающим в небольших городах и в сельской местности, я отношусь с огромным уважением и преклоняюсь перед ними.

В чём для Вас ценность сегодняшнего дня?

– В том, что можно писать и говорить то, что есть на самом деле.

Сегодня молодёжь конкретна и подчас ориентирована на карьерный рост. Что Вы скажете молодым врачам – практикующим фтизиатрам, например, и уже выбравшим научную карьеру докторам о возможностях продвижения во фтизиатрии и фтизиатрической эпидемиологии?

– Мне сложно ответить на этот вопрос. Практическая медицина и наука тесно связаны. Практический врач за год лечит большое количество больных, но не всегда знает результат лечения, их судьбу. Эпидемиолог анализирует общую ситуацию и разбирает детали. Здесь каждому своё. Кому что интересно и важно.

Я не за чисто карьерный рост. Меня интересует в первую очередь дело. Ведь всё преходящее. Но важно то, что ты сделал, чем помог людям, обществу.

Думаю, самое главное – знать изучаемую проблему и быть честным в суждениях, выводах, в получении результатов.

Некоторым событиям в жизни мы можем дать оценку лишь спустя десятилетия. Что из того, что Вы считали неудачей в профессии, сегодня называете подарком судьбы?

– Не знаю, можно ли считать подарком судьбы неудачу с моей докторской диссертацией, но она закалила меня и научила отстаивать свои позиции.

Коллеги-фтизиатры знают профессора М.В. Шилову как постоянного участника медицинских форумов в России и за рубежом. Её лекции и доклады всегда имеют большой успех у практикующих врачей и учёных. Хочется отметить, что Маргарита Викторовна неоднократно награждалась почетными грамотами Минздрава России за заслуги в области здравоохранения. В 1982 году она награждена значком «Отличнику здравоохранения», в 1997 году – медалью «В память 850-летия Москвы», а в 2005 году – «Медалью Ордена за заслуги перед Отечеством II степени» и медалью Республики Тыва «За трудовую доблесть».

ГОРОДСКАЯ НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИТОГИ РЕОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В ГОРОДЕ МОСКВЕ»

Moscow city scientific and practical conference with international participation "The results of the Moscow TB–control facilities reorganization" – The Programme

В соответствии с Распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы от 5 сентября 2013 г. № 946-р в целях дальнейшего совершенствования работы противотуберкулёзных учреждений города Москвы, в связи с годовщиной основания Московской лиги борьбы с туберкулёзом (апрель 1911 г.), преемником которой является Московское общество фтизиатров, 14 и 15 ноября 2013 г. состоится Городская научно-практическая конференция с международным участием «Итоги реорганизации противотуберкулёзных учреждений в городе Москве».

Планируется участие в конференции более 500 специалистов, представляющих противотуберкулёзные учреждения Департамента здравоохранения города Москвы (Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом, Туберкулёзная клиническая больница № 3 и туберкулёзные больницы № 6 и № 11, Психиатрическая больница № 16, туберкулёзный санаторий № 58, детские туберкулёзные санатории № 17, № 34 и № 64) и Московской области, федеральные противотуберкулёзные учреждения, медицинские организации государственной системы здравоохранения г. Москвы различного уровня подчинения и профиля (включая детские городские больницы и инфекционные больницы), образовательные учреждения города Москвы.

К участию в работе конференции, помимо фтизиатров, привлечены пульмонологи, педиатры, ревматологи, инфекционисты, терапевты.

Место проведения конференции:

Гостиничный комплекс Измайлово, конференц-зал «Москва», Москва, Измайловское шоссе, д. 71 (школы для врачей и заседания);

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ул. Стромынка, д. 10 (школа для медицинских сестер).

Регистрация участников конференции: 14 ноября 2013 г., с 08^{00} до 14^{00}.

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

14 ноября 2013 г.

9^{00}–13^{00} Школы для врачей.

1. Выявление и профилактика туберкулёза в учреждениях здравоохранения нетуберкулёзного профиля.

Руководители:

- Е.М. Богородская, директор ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук;
- С.Г. Сафонова, заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулёза и патоморфологии ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», доктор медицинских наук.

2. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция: профилактика, выявление, особенности ведения.

Руководители:

- В.И. Литвинов, научный руководитель ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН;
- В.Н. Зимина, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по медицинской части по работе с пациентами с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулёз, доктор медицинских наук.

3. Туберкулёз у детей раннего возраста – диагностика и лечение.

Руководители:

- Г.В. Климов, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по педиатрии;
- Т.А. Севостьянова, заведующая детским консультационно-диагностическим отделением Клинико-диагностического центра ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра – детский специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы, кандидат медицинских наук;
- К.Г. Пучков, главный врач ГКУЗ «Детский туберкулёзный санаторий № 64 Департамента здравоохранения Москвы», доктор медицинских наук, профессор.

4. Туберкулёз с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Руководители:

- С.Е. Борисов, заместитель директора ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, профессор;
- В.А. Стаханов, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор.

9^{00}–13^{00} Школа для медицинских сестер.

1. Роль медицинской сестры в противотуберкулёзной работе.

- Р.Р. Афанасьева, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по амбулаторно-поликлинической работе;
- Ю.Р. Руднева, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по работе с сестринским персоналом.

14^{00}–14^{30} Торжественное открытие конференции.

- Г.Н. Голухов – министр Правительства Москвы, руководитель Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН;
- Н.В. Суслонова, министр здравоохранения Московской области, доктор медицинских наук;
- Е.Е. Андреева, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве, кандидат медицинских наук, профессор (по согласованию);
- В.В. Ерохин – директор ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» РАМН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН;
- С.В. Смердин – директор НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор.

Награждение сотрудников противотуберкулёзных учреждений.

14^{30}–18^{00} I заседание.

Эпидемиология туберкулёза и организация противотуберкулёзной помощи.

Председатели:

- Н.Ф. Плавунов, первый заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор;
- В.А. Аксенова, заведующая отделом туберкулёза у детей и подростков НИИ фтизипульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», главный внештатный специалист фтизиопедиатр Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;
- Е.М. Богородская, директор ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук;
- В.И. Литвинов, научный руководитель ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН;
- А.И. Мазус, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук.

14^{30}–14^{50} ***История развития противотуберкулёзной помощи населению г. Москвы.***

- П.П. Сельцовский, заместитель директора ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы» по научной и организационной работе, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор.

14^{50}–15^{10} ***Перспективы развития российской фтизиатрии.***

- И.А. Васильева, руководитель отдела фтизиатрии Центрального НИИ туберкулёза РАМН, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

15^{10}–15^{30} ***Туберкулёз у детей и подростков – ситуация в Российской Федерации.***

- В.А. Аксенова, заведующая отделом туберкулёза у детей и подростков НИИ фтизипульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист-фтизиопедиатр Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

15^{30}–15^{50} ***ВИЧ инфекция – один из ведущих факторов риска развития туберкулёза у жителей города Москвы.***

- А.И. Мазус, руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук.

15^{50}–16^{10} ***Национальная программа борьбы с туберкулёзом Китайской Народной республики.***

- Жуань Янчжоу (Ruan Yunzhou), заместитель директора департамента туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя Национального Центра борьбы с туберкулёзом Центра по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения Китайской Народной республики.

16^{10}–16^{30} ***Табакокурение у больных туберкулёзом.***

Представитель международной организации (лектор уточняется)

16^{30}–17^{00} ***Новая модель оказания противотуберкулёзной помощи населению города Москвы.***

- Е.М. Богородская, директор ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук.

Дискуссия.

Заключительное слово председателей.

15 ноября 2013 г.

9^{00}–12^{30} II заседание.

Протоколы диагностики и лечения больных туберкулёзом в г. Москве.

Председатели:

- С.Е. Борисов, заместитель директора ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, профессор;
- И.А. Васильева, руководитель отдела фтизиатрии Центрального НИИ туберкулёза РАМН, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;
- П.П. Сельцовский, заместитель директора ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы» по научной и организационной работе, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор;
- С.Н. Скорняков, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор;
- В.А. Стаханов, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор.

9^{00}–9^{30} ***Методы лабораторной диагностики туберкулёза.***

- В.И. Литвинов, научный руководитель ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН.

9^{30}–10^{00} ***Комплексное лечение больных туберкулёзом.***

- С.Е. Борисов, заместитель директора ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, профессор.

10^{00}–10^{20} ***Хирургическое лечение больных туберкулёзом органов дыхания.***

- А.А. Воробьев, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по торакальной хирургии.

10^{20}–10^{40} ***Противотуберкулёзная помощь детскому населению.***

- Г.В. Климов, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по педиатрии;
- Т.А. Севостьянова, заведующая детским консультационно-диагностическим отделением Клинико-диагностического центра ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра – детский специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы, кандидат медицинских наук.

10^{40}–11^{00} ***Диагностика и лечение туберкулёза внелегочных локализаций.***

- О.Н. Зубань, заместитель главного врача ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» по медицинской части, доктор медицинских наук, профессор;
- А.Я. Самохин, главный врач ГКУЗ «Туберкулёзная больница № 6 Департамента здравоохранения Москвы», доктор медицинских наук, профессор.

11^{00}–11^{30} Перерыв.

11^{30}–11^{45} ***Роль стационара в оказании противотуберкулёзной помощи населению грода Москвы.***

- А.Л. Собкин, главный врач ГКУЗ «Туберкулёзная клиническая больница № 3 Департамента здравоохранения Москвы», кандидат медицинских наук.

11^{45}–12^{00} ***Психологическое и социальное сопровождение лечения туберкулёза у больных из маргинальных слоев населения в мегаполисе.***

- Л.П. Алексеева, главный врач ГКУЗ «Туберкулёзная больница № 11 Департамента здравоохранения Москвы», кандидат медицинских наук.

12^{00}–12^{30} ***Дискуссия. Подведение итогов. Заключительное слово председателей.***

12^{30}–14^{00} Перерыв.

14^{00}–16^{00} Круглый стол.

Модели организации противотуберкулёзной помощи в различных социально-экономических, демографических и географических условиях.

Модераторы:

- Е.М. Богородская, директор ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы, доктор медицинских наук;
- Н.В. Антонова, заместитель министра здравоохранения Московской области, кандидат медицинских наук;
- О.Б. Нечаева, руководитель Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, доктор медицинских наук;
- С.Н. Скорняков, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор.

Фиксированные выступления (по 10 минут)

1. Противотуберкулёзная помощь населению крупного промышленного региона с высоким уровнем ВИЧ-инфекции.

- С.Н. Скорняков, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор.

2. Противотуберкулёзная программа в Белгородской области.

- Т.И. Малыхина, главный врач ОГУЗ «Противотуберкулёзный диспансер» г. Белгород, кандидат медицинских наук.

3. Влияние активного выявления больных туберкулёзом на эпидемическую ситуацию в регионе.

- С.В. Гаврилюк, главный врач ГУЗ «Брянский областной противотуберкулёзный диспансер», г. Брянск.

4. Организация противотуберкулёзной работы в провинции Фуцзянь (Китайская Народная республика).

- Чжан Шаньинь (Zhang Shanying), заместитель генерального директора Центра по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения Китайской Народной республики, провинция Фузцзянь.

16^{00}–17^{00} Подведение итогов – выступления председателей заседаний и модераторов Круглого стола.

Закрытие конференции.

КОНФЕРЕНЦИЯ «ВИЧ И ТУБЕРКУЛЁЗ» НА «МОСКОВСКОЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ НЕДЕЛЕ ВИРУСОЛОГИИ»

Conference “HIV and tuberculosis” in the course of the “Moscow international week of virology”

В работе «Московской международной недели вирусологии», прошедшей в столице с 9 по 12 сентября 2013 года, активное участие приняли врачи разных специальностей. Для работающих с больными ВИЧ-инфекцией врачей-фтизиатров, инфекционистов и ученых вопрос диагностики сопутствующих инфекций и лечения присоединившегося туберкулёза актуален и, возможно, первостепенен. Поэтому огромный интерес вызвала конференция «ВИЧ и туберкулёз», которую открыла главный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, директор ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук ***Елена Михайловна Богородская***. Сопредседателем конференции являлся главный специалист Минздрава Московской области по ВИЧ-инфекции, заместитель председателя профильной комиссии Минздрава России по диагностике и лечению ВИЧ, кандидат медицинских наук ***Александр Юрьевич Пронин***.

После слов приветствия Е.М. Богородская отметила, что сочетание туберкулёза и ВИЧ-инфекции – большая проблема нашего времени, ибо туберкулёз развивается там, где имеется явный иммунодефицит. Департамент здравоохранения города Москвы активно занимается проблемой сочетания этих инфекций. В частности, сотрудниками МНПЦ борьбы с туберкулёзом разработана модель организации противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией, подготовлено открытие кабинета ранней диагностики туберкулёза на базе Московского центра профилактики и борьбы со СПИДом, прием в котором будет вести врач–фтизиатр. Это позволит разграничить потоки больных и централизует оказание помощи больным с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза.

В связи с актуальностью проблемы роста сочетанной патологии в МНПЦ борьбы с туберкулёзом введена новая должность – заместитель главного врача по медицинской части для работы с больными туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией.

На нее назначена доктор медицинских наук ***Вера Николаевна Зимина***, выступившая с докладом «Эпидемическая ситуация по сочетанной инфекции (ВИЧ/туберкулёз) в России и в Москве. Организация медицинской помощи больным сочетанной инфекцией в мегаполисе». Она отметила, что, несмотря на уменьшение абсолютного числа больных туберкулёзом в столице:

- среди заболевших туберкулёзом в возрасте 25-40 лет, каждый третий – это пациент с ВИЧ-инфекцией;
- проблема туберкулёза в мегаполисе перетекает в проблему сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции, причем наблюдение за этими больными должно осуществляться вне зависимости от внутригородской миграции;
- профилактика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть основана на раннем назначении противовирусных и противотуберкулёзных лекарств (химиопрофилактике);
- актуальные проблемы у больных ВИЧ-инфекцией, с которыми сталкиваются и фтизиатры, это – микобактериозы, лимфопролиферативные заболевания, туберкулёз и беременность.

О противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией в г. Москве В.Н. Зимина рассказала и в рамках заседания «Клинические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний», отметив, что город располагает 375 койками для больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции в круглосуточных стационарах, 15 койками дневного стационара (в филиале по ВАО) и – в каждом филиале Центра (по 12 адресам) – кабинетами для оказания пациентам амбулаторной помощи.

О морфологических аспектах диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией с различной степенью иммуносупрессии рассказала заведующая патоморфологическим отделением ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы», кандидат медицинских наук ***Юлия Рашидовна Зюзя***.

Патоморфологическим отделением Центра исследован операционный и биопсийный материал 148 больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Установлено, что у пациентов с сохранным иммунным статусом (350 и более CD4+ лимфоцитов в 1 мкл периферической крови) в большинстве случаев наблюдали типичный эпителиоидно-клеточный гранулематоз. При содержании CD4+ клеток в пределах 200-350 в 1 мкл отмечена слабо выраженная продуктивная реакция со стертыми чертами гранулематозного воспаления, а у пациентов с глубоким иммунодефицитом (менее 200 CD4+ в 1 мкл) преобладали альтеративные изменения.

С докладом «Информативность различных методов лучевой диагностики у больных туберкулёзом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции» выступил заместитель главного врача по фтизиопедиатрии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» ***Григорий Владимирович Климов***.

По данным литературы, туберкулёзом заболевают до 60% больных ВИЧ-

инфекцией на поздних стадиях, причем рентгенологические проявления заболевания у них, как правило, не типичны (часто поражаются ВГЛУ, атипично локализуются очаги в легких, редко обнаруживают полости распада), а у 30% больных изменения в легких при рентгенографии вообще не регистрируют.

Из обследованных в Центре 147 больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией внелегочные локализации туберкулёза отмечены в 46,2% случаев (у пациентов с выраженным иммунодефицитом – в 70%). По мере угнетения иммунного ответа частота оппортунистических инфекций возросла до 89,7%, наиболее часто (кроме туберкулёза) встречался генерализованный кандидоз (57%). Совпадение результатов КТ и рентгенографии отмечено в 52 % случаев, у 36%, пациентов те или иные изменения не были выявлены при рентгенографии, а у 21% больных они были ошибочно трактованы.

Г.В. Климов подчеркнул, что у больных туберкулёзом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции изменения в легких методами обычной рентгенографии часто не визуализируются, и при содержании менее 200 CD4+ клеток в 1 мкл периферической крови более эффективен комплексный метод обследования, включающий КТ высокого разрешения и однофотонную эмиссионную КТ.

Мария Александровна Краснова (ведущий научный сотрудник ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы») рассказала о разработке актуальной для больных ВИЧ-инфекцией при подозрении на присоединение туберкулёза методике выделения микобактерий из крови.

Анализ особенностей сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз у больных с подтвержденной бактериемией провел в своем выступлении старший научный сотрудник ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы» ***Алексей Вениаминович Филиппов***. В ходе исследования, проведенного в Туберкулёзной больнице № 11 Департамента здравоохранения Москвы в 2011–2012 годах, установлено, что пациенты с выраженной бактериемией – это лица, находящиеся на развернутых стадиях ВИЧ-инфекции, с выраженным иммунодефицитом. Туберкулёзный процесс у них имеет четкую тенденцию к генерализации с вовлечением нескольких систем организма, чаще всего – центральной нервной системы.

Шестилетний опыт диагностики и хирургического лечения больных ВИЧ-инфекцией с генерализованными формами туберкулёза представил ***Сергей Германович Жиленков***. С 2007 по 2012 год в хирургическом отделении Туберкулёзной больницы № 6 Департамента здравоохранения Москвы было выполнено 567 операций 364 больным с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза. Из них у 61 пациента туберкулёз был диагностирован впервые (позвоночника – 32 чел., крупных суставов – 18 чел., других локализаций – 12 чел.) Генерализация процесса отмечена у 145 пациентов, из них, помимо легких, выявлено поражение позвоночника (21 чел.), крупных суставов (69 чел.) или иные локализации (55 чел.) Было выполнено 78 операций по поводу травматических и посттравматических повреждений опорно-двигательного аппарата, 53 – по поводу туберкулёза позвоночника, 86 – по поводу поражения

суставов (тазобедренного – 50, коленного – 19, локтевого – 17). Клинические демонстрации докладчика не оставили равнодушными никого из слушателей. Опыт хирургов Туберкулёзной больницы № 6 показал, что пациентам с сочетанной ВИЧ и туберкулёзной инфекциями хирургическая помощь должна оказываться в многопрофильном стационаре с привлечением хирургов-фтизиатров, имеющих опыт лечения туберкулёза любой локализации.

Ирина Вячеславовна Рыманова поделилась опытом ведения в Туберкулёзной клинической больнице № 3 Департамента здравоохранения Москвы больных ВИЧ-инфекцией при развитии туберкулёза ЦНС. Из 1352 пациентов с ВИЧ-инфекцией, поступивших в больницу в 2010-2012 годах, поражение ЦНС выявлено у 143, в т.ч. туберкулёз ЦНС – у 70 чел. (5,2 % от всех поступивших больных ВИЧ-инфекцией и 49% больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС). Помимо туберкулёза, поражения ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией вызывали цитомегаловирус (17%), токсоплазма (11,2%), а у 14,6% этиология процесса в ЦНС осталась неустановленной. Из 70 пациентов с ВИЧ/туберкулёзным менингоэнцефалитом 67 имели и другую локализацию туберкулёза, из них у 35,8% диагностирован туберкулёз ВГЛУ и легких, у 26,9% – легких, а у 37,3 % выявлено три и более локализаций туберкулёзного процесса.

Лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией при развитии туберкулёзного менингоэнцефалита представляет серьезную проблему: улучшение и значительное улучшение достигнуто только у 56,3% больных, тогда как 35,7% умерло от туберкулёзного менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-инфекции 4Б стадии.

Евгения Викторовна Решетнева представила результаты проведенного Санкт-Петербургским НИИ фтизиопульмонологии исследования «Клинико-лучевые особенности туберкулёзного спондилита у пациентов с ВИЧ-инфекцией». В 2008-2012 гг. обследовано 312 больных туберкулёзным спондилитом, у 53 из которых (17%) была диагностирована также и ВИЧ-инфекция. У этих больных чаще выявляли туберкулёз органов грудной клетки (75% против 56% при отсутствии ВИЧ-инфекции), причем при сочетании с ВИЧ-инфекцией преобладали диссеминированный и милиарный туберкулёз, а при ее отсутствии – инфильтративный. При сочетании с ВИЧ-инфекцией у больных туберкулёзом микобактерии туберкулёза обнаруживали в мокроте почти в половине случаев (при ее отсутствии – в пять раз реже). Внелегочный туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией выявляли в два раза чаще, пациентов с генерализованным туберкулёзом среди них было на 20 % больше, а с поражением трех и более органов – в два раза больше, чем в группе сравнения.

У больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулёз преобладали туберкулёзные спондилиты (моносегментарные поражения) и туберкулёз периферических лимфоузлов (лимфогенная диссеминация), тогда как при отсутствии ВИЧ-инфекции имели место множественные поражения скелета (распространенные спондилиты) и поражения мочеполовой системы (гематогенная диссеминация). В исследовании было показано, что туберкулёзный спондилит не является маркером выраженного иммунодефицита, как считалось ранее.

Алексей Геннадьевич Борисов (Клиника № 2 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы») рассказал о хронических заболеваниях почек при сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз. Особо внимание слушателей он обратил на Европейские рекомендации ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Е.М. Богородская, в добавление к его докладу, сообщила, что на базе урологического отделения Клиники № 2 Центра функционируют нефрологические койки. В ближайшем будущем – в 2014 году – решением комиссии Департамента здравоохранения Москвы по закупке медицинской техники это отделение будет оснащено пятью аппаратами для гемодиализа.

Опытом ведения больных ВИЧ-инфекцией с туберкулёзным поражением перикарда поделился ***Андрей Борисович Яковлев*** (Клиника № 2 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы»). За пять лет в отделении легочной хирургии клиники № 2 Центра обследованы 304 пациента с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания. Среди них у 19 (6,3%) выявлен туберкулёзный перикардит, причем у 13 (68,4%) из них он был первым клиническим проявлением туберкулёза; у 7 пациентов (36,8%) имел место полисерозит. У 12 из 19 пациентов (63%) число CD4+ лимфоцитов было менее 200 клеток в 1 мкл периферической крови.

Перикардиоцентез был выполнен 17 пациентам, одномоментно удаляли от 300 до 1400 мл экссудата, в котором микобактерии туберкулёза были выделены методом посева в половине случаев, а ДНК микобактерий обнаружили у 12 (85%) пациентов. Дренирование перикарда продолжали в течение от двух до шести дней у восьми больных, причем в полость перикарда вводили противотуберкулёзные препараты, глюкокортикостероиды, антисептики, что снижало частоту развития рецидивов и летальность, потребность в перикардиоцентезе и перикардэктомии. Тем не менее, у шести больных развилась полиорганная недостаточность с летальным исходом, причем у четырех из них – в течение 10 дней после перикардиоцентеза. 10 пациентов после купирования выпота и стабилизации состояния были переведены в другие стационары.

«Позвольте, коллеги, перейти с уровня пациента на уровень популяции» – так начал свой доклад ***Евгений Михайлович Белиловский*** (кандидат биологических наук, заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулёза ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения Москвы»). Его выступление было посвящено организации в г. Москве мониторинга туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Наблюдаемый в Москве, как и во всей России, рост числа больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза связан не только с эпидемиологией этих инфекцией, но и с улучшением системы мониторинга. В 2006 году была введена новая учетная форма (ф. № 263-у), после чего улучшилась регистрация случаев сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулёза. В 2007 году, после циркулярного письма Федеральной службы исполнения наказаний о регистрации таких случаев, вновь отмечен рост показателя заболеваемости сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулёз.

Необходимо отслеживать пять направлений работы: выявление, регистрацию больных, наблюдение и диспансерное слежение, эффективность лечения, регистрацию смертности. Сегодня данные по сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз мы можем получить из отчетных форм № 33 (противотуберкулёзная служба), № 61 (Центры СПИД). Учетная форма по сочетанной инфекции на сегодняшний день одна – № 263.

В последнее время в г. Москве обследуют на туберкулёз до 80% состоящих под наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов, причем 14% больных ВИЧ-инфекцией состоят на учете фтизиатра. Но примерно треть больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулёз в Москве – это мигрирующее население и лица БОМЖ. Организовать их выявление и помощь этим лицам – задача, которой также занимается наш Центр.

В плане организации мониторинга туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Москве – совершенствование системы учета и отчетности, разработка дополнений для государственных учетных форм, разработка и реализация форм когортного анализа для оценки эффективности лечения больных с ВИЧ-инфекцией, расширение информационно-аналитического взаимодействия между Центром СПИД и Центром борьбы с туберкулёзом, создание электронного регистра больных (на базе формы № 263), совершенствование методики регистрации случаев смертности от сочетанной инфекции, разработка и внедрение модифицированных форм статистического учета и отчетности.

Сопредседатель конференции – главный специалист Минздрава Московской области по ВИЧ-инфекции, заместитель председателя профильной комиссии Минздрава России по диагностике и лечению ВИЧ кандидат медицинских наук ***Александр Юрьевич Пронин*** подчеркнул важность обсуждаемых проблем, добавив, что сегодня среди пациентов с ВИЧ-инфекцией самая высокая смертность от присоединившегося туберкулёза. «Москва – новатор по многим направлениям развития науки и организации помощи больным, – продолжил Александр Юрьевич. – Я вижу значительные преимущества столицы в организации научно–практических центров и уверен, что Подмосковье пойдет по тому же пути».

❄ ❄ ❄

Итог конференции подвела Е.М. Богородская, отметив, что фтизиатрам и инфекционистам, работающим с пациентами, страдающими ВИЧ-инфекцией, важно помнить о частой стертости у этих больных рентгенологической и морфологической картины туберкулёза. Диагностика туберкулёза особенно затруднена у больных ВИЧ-инфекцией при значительном снижении иммунитета (особенно в случаях, когда число CD4+ клеток в 1 мкл меньше 350) и при развитии сопутствующих лимфопролиферативных заболеваний.

ВИЧ-инфекция сегодня дает возможность фтизиатрам увидеть формы туберкулёза, которые развивались только в доанитибактериальную эру, а в 80-90-е годы XX века врачи-фтизиатры видели их только в учебниках. Например, туберкулёзный перикардит со значительным экссудатом, требующий дренирования, до широкого распространения ВИЧ-инфекции встречался крайне редко.

Проблемой лечения сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз является устойчивость микобактерии туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам, а также плохая переносимость одновременно назначенной противовирусной и противотуберкулёзной терапии.

Сочетание всех этих особенностей говорит о необходимости ведения ВИЧ-инфицированных больных с подозрением на туберкулёз в многопрофильном стационаре, где есть все возможности ранней ускоренной диагностики туберкулёза (с применением молекулярно-генетических методов выявления ДНК микобактерий) и при участии высококвалифицированных морфологов и клиницистов различных специальностей. Опыт повседневной работы врачей-фтизиатров и научных сотрудников ученых ГКУЗ «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулёзом» и туберкулёзных больниц Департамента здравоохранения Москвы показывает, что сегодня в столице для этого есть все возможности.

Татьяна Мохрякова

МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Moscow phthisiatricians' society starts out

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

6 сентября 2013 года Главное управление Министерства юстиции Российской Федерации по Москве приняло решение о государственной регистрации ***некоммерческой организации «Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров» (МОО «МОФ»).***

Это – основанное на членстве, добровольное общественное объединение граждан, которое создано и действует в соответствии с Конституцией Российской Федерации, Федеральными законами «Об общественных объединениях», «О некоммерческих организациях», Гражданским кодексом Российской Федерации, другими законодательными актами Российской Федерации, а также общепризнанными принципами и нормами международного права и Уставом (ознакомиться с которым можно на сайте общества по адресу *www.m-o-f.ru*).

Постоянно действующий руководящий орган Московского общества фтизиатров – Правление, располагающееся по адресу: *107014, г. Москва, ул. Стромынка, дом 10, строение 1.*

Основной целью общества является профессиональная консолидация фтизиатров из разных регионов Российской Федерации для совершенствования организационной, теоретической и практической противотуберкулезной работы.

Побудительным мотивом к созданию Московского общества фтизиатров явилась необходимость объединения профессионалов для формирования единой позиции путем открытого обсуждения всех спорных проблем, адаптации достижений отдельных субъектов Российской Федерации к различным социально-экономическим и географическим условиям нашей Родины.

Общество будет стремиться обеспечить:

- развитие междисциплинарных связей;
- взаимопомощь и информационную поддержку врачей различных специальностей, научных сотрудников, среднего медицинского персонала, оказывающих противотуберкулезную помощь населению Российской Федерации;
- условия для наиболее эффективной реализации творческого потенциала членов общества в интересах развития теории и практики медицины;
- пропаганду достижений медицинской науки в области фтизиатрии, содействие скорейшему распространению новейшей научной информации.

К вступлению в общество приглашаются достигшие 18 лет граждане Российской Федерации, иностранные граждане и лица без гражданства (законно находящиеся на территории Российской Федерации), а также общественные объединения и организации, которые заинтересованы в совместной работе по достижению поставленных целей, готовые признавать Устав общества, уплатить вступительный взнос и регулярно уплачивать членские взносы и принимать личное участие в работе общества.

Физические лица принимаются в члены общества на основании личного заявления и уплаты вступительного взноса; общественные объединения – на основании заявления с приложением соответствующего решения своих правомочных руководящих органов и уплаты вступительного взноса.

Руководящими органами общества являются:

- Конференция организации;
- Правление организации;
- Президент организации.

Предусматривается создание в субъектах Российской Федерации региональных отделений общества, филиалов и представительств.

Конференция с избранием членов Правления запланирована на ноябрь 2013 года.

Следите за информацией на сайте: www.m-o-f.ru

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации некоммерческой организации

Межрегиональная общественная организация "Московское общество фтизиатров"

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10, стр.1

Решение о государственной регистрации некоммерческой организации при создании принято "06" сентября 2013 г. Главным управлением Министерства юстиции Российской Федерации по Москве.

Запись о некоммерческой организации внесена в Единый государственный реестр юридических лиц "16" сентября 2013 г. за основным государственным регистрационным номером:

1 1 3 7 7 9 9 0 1 7 1 9 0

Исполняющий обязанности начальника Главного управления Министерства юстиции Российской Федерации по Москве В.А.Титов

Учетный N 7 7 1 2 0 1 7 2 4 0

Дата выдачи "19" сентября 2013 г.

Межрегиональная общественная организация
«Московское общество фтизиатров»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
тел. +7 (916) 972-37-76
e-mail: mof_2013@mail.ru
сайт: www.m-o-f.ru, www.mosphtiziatr.ru

Заявление
для вступающих в члены Общества

1. Фамилия _____ **Имя** _____ **Отчество** _____

2. Название учреждения _____
_____
Подразделение: _____

3. Служебный адрес:
Почтовый индекс [ ] Республика (область, край) _____
Город _____
Улица _____ дом _____ корпус _____ квартира __+_____
Телефон: код города (_____) телефон _____ факс _____
E-mail _____

4. Должность:
Директор [ ] Главный врач [ ] Главный специалист по фтизиатрии [ ]
Зав. кафедрой [ ] Доцент [ ] Научный сотрудник [ ] Зав. отделением [ ]
Врач [ ] Аспирант [ ] Клинический ординатор [ ] Прочее _____ (указать)

5. Ученая степень _____ (указать)

6. Звание:
Академик [ ] Член-корр. [ ] Профессор [ ] Доцент [ ] Другое _____ Нет звания [ ]

7. Домашний адрес:
Почтовый индекс [ ] Республика (область, край) _____
Город _____
Улица _____ дом _____ корпус _____ квартира _____
Телефон: код города (_____) телефон _____ мобильный _____

8. Специализация:
Фтизиатрия [ ] Травматология и ортопедия [ ] Офтальмология [ ]
Педиатрия [ ] Организация здравоохранения [ ] Анестезиология [ ]
Хирургия [ ] Функциональная диагностика [ ] Пульмонология [ ]
Акушерство и гинекология [ ] Урология [ ] Экономика [ ] Юриспруденция [ ]
Другое _____ (указать)

9. Область Ваших специальных интересов _____
_____

«_____» _____ 20____ г. Подпись _____